



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO  
DIREZIONE GENERALE PER LA LOTTA ALLA CONTRAFFAZIONE  
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

DOMANDA DI INVENZIONE NUMERO	102019000013473
Data Deposito	31/07/2019
Data Pubblicazione	31/01/2021

Classifiche IPC

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	23	K	10	28
Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	23	C	21	04
Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	23	C	21	08
Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	23	K	20	142
Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	23	K	20	158
Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	23	K	20	189
Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	23	K	40	30
Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	23	K	50	30
Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	23	L	33	115
Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	23	L	33	175
Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	23	L	33	19
Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	P	21	06
Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K	47	44

Titolo

Composizioni comprendenti amminoacidi e un ulteriore componente per l'apporto di amminoacidi ad un animale monogastrico quale uomo o maiale

**DESCRIZIONE dell'invenzione avente per titolo:**

*"Composizioni comprendenti amminoacidi e un ulteriore componente per l'apporto di amminoacidi ad un animale monogastrico quale uomo o maiale".*

**A nome:** VETAGRO INTERNATIONAL S.R.L.  
**Di nazionalità:** Italiana  
**Con domicilio in:** Via Ignazio Porro, 2, 42124  
Reggio Emilia (RE), Italia  
**Inventori designati:** Andrea PIVA

\*\*\*\*\*

La presente invenzione si riferisce a una composizione comprendente (i) una miscela che comprende o, alternativamente, consiste di (a) un primo componente attivo, quale (a1) almeno un aminoacido e/o (a2) almeno una proteina del siero del latte, e (b) un secondo componente attivo, quale (b1) almeno una proteasi, (b2) acido alfa-chetoglutarico, (b3) ornitina e una loro miscela; in cui detta composizione comprende inoltre (ii) una matrice lipidica a rilascio controllato, e, opzionalmente, (iii) almeno un additivo e/o eccipiente di grado farmaceutico o alimentare accettabile; in cui detta (ii) matrice lipidica permette una gastroprotezione e un rilascio controllato nell'intestino di detta (i) miscela di componenti attivi, garantendone una biodisponibilità ematica costante in un tempo compreso nell'intervallo da 2 ore a

24 ore. Inoltre, la presente invenzione si riferisce a detta composizione per uso in un metodo di trattamento di apporto di amminoacidi o di carenza di proteine e di patologie, sintomi e/o disturbi derivante da detta carenza di proteine, in un soggetto monogastrico, preferibilmente uomo o maiale. Infine, la presente invenzione riguarda l'uso di detta composizione, comprendente (i) e (ii) e, opzionalmente, (iii), per la preparazione di un mangime o un additivo per mangimi per un animale monogastrico, preferibilmente un maiale.

Lo sviluppo e il mantenimento della massa muscolare scheletrica sono determinati dalla somma dei processi di sintesi proteica muscolare (*muscle protein synthesis*, in breve MPS, processo alla base dell'ipertrofia) e *breakdown* proteico muscolare (*muscle protein breakdown*, in breve MPB, processo alla base dell'atrofia).

In particolare, nell'uomo la preservazione e lo sviluppo della massa muscolare, determinati dall'equilibrio omeostatico tra MPS e MPB, risultano essere elementi essenziali per il mantenimento della salute metabolica e della locomozione indipendente, ossia in generale di una migliore della qualità della vita. Questo equilibrio tra MPS e MPB può essere perturbato da diversi fattori quali alcune malattie croniche, il disuso dei muscoli e l'invecchiamento. La perdita della massa e della forza muscolare (sarcopenia), infatti, rientra tra i maggiori responsabili di un'aumentata mortalità, morbilità, e di una ridotta qualità della vita nell'anziano. È stato verificato come la somministrazione intravenosa di

aminoacidi (AA) in soggetti umani volontari, promuovendo l'iperaminoacidemia e l'iperinsulinemia, stimolino la MPS. La sintesi proteica muscolare, però, è un processo considerato "saturabile", per cui risulta essere cruciale la composizione amminoacidica della fonte proteica e il quantitativo di amminoacidi essenziali (EAA) apportati mediante la dieta. Gli EAA, ossia quegli AA che l'organismo non è in grado di sintetizzare *de novo* e devono essere quindi acquisiti attraverso la dieta, sono nove per l'uomo: istidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptofano, valina. Per quanto riguarda il maiale, a questa lista di EAA si aggiungono: arginina, cisteina e tirosina.

Di questi nove EAA per l'uomo, studi recenti hanno dimostrato come la leucina, uno degli AA a catena ramificata (BCAA), giochi un ruolo cruciale nella MPS attraverso l'attivazione di cascate del segnale nel pathway della molecola mTORC1, sia nell'uomo sia nel maiale. Questo AA, infatti, è stato individuato come il principale segnale anabolico tra i diversi AA. Durante la fase post-prandiale (1-4 h dopo il pasto) la MPS è elevata, risultando in un bilancio di proteina muscolare positivo, mentre la velocità di MPS è più bassa nella fase di digiuno e il bilancio proteico è negativo. Inoltre, è stato dimostrato che la concentrazione di EAA nel sangue regola la velocità della sintesi proteica nel muscolo a riposo e dopo l'esercizio.

Anche negli animali monogastrici l'apporto di amminoacidi effettuato mediante l'alimentazione gioca un ruolo fondamentale per la loro crescita. Ad oggi, per soddisfare le ampie richieste del mercato, l'allevamento di animali monogastrici, quali ad esempio maiali, avviene su larga scala e richiede il consumo di notevoli quantità di mangimi per assicurare un opportuno apporto di amminoacidi a detti animali.

Se il contenuto di amminoacidi o proteine nei mangimi degli animali monogastrici non è ben bilanciato, sia in qualità sia quantità, si verifica che gli amminoacidi in eccesso non vengono utilizzati per scopi metabolici e vengono escreti dall'animale, causando un impatto ambientale negativo a causa di una elevata escrezione di azoto.

Inoltre, l'eccesso proteico non digerito nell'intestino può portare a un'aumentata proliferazione di batteri patogeni sia nell'uomo che negli animali e, quindi, a infezioni batteriche, in particolare negli animali da allevamento in cui è in ampia riduzione l'utilizzo di antibiotici.

La possibilità di poter addizionare la dieta, sia in soggetti umani sia in animali monogastrici, con amminoacidi di sintesi, ossia amminoacidi di origine sintetica ma identici a quelli presenti nelle fonti naturali di proteine, permette di finalizzare il soddisfacimento dei requisiti nutrizionali (aminoacidi

limitanti) senza spreco di proteine o eccessi di proteine non digerite nell'intestino.

La letteratura ha evidenziato che varie sono le problematiche nella somministrazione di amminoacidi a soggetti umani o animali monogastrici. In particolare, gli amminoacidi liberi sono fortemente acidi, quindi, quando somministrati per via enterale possono causare problemi di induzione di bruciore dello stomaco (*heartburn*) o ulcere gastriche. Inoltre, il triptofano, si degrada a pH acidi come quello dello stomaco (pH 2-3), in particolare a digiuno. Quindi, è alta la richiesta di disporre di amminoacidi in forme protette che permettano il loro transito nello stomaco sia senza causare danni alle pareti dell'apparato gastrico sia senza subire degradazioni.

Il problema tecnico che la presente invenzione affronta e risolve è, quindi, quello di fornire composizioni (composizioni farmaceutiche, integratori alimentari, alimenti, mangimi, additivi per mangimi o composizioni nutraceutiche) idonee a fornire componenti coinvolti nella sintesi proteica, quali amminoacidi, proteine e/o intermedi del ciclo di Krebs, ad un soggetto monogastrico, preferibilmente soggetto umano o maiale, per supportare il normale sviluppo della massa muscolare o favorirne l'incremento.

In aggiunta, il problema tecnico che la presente invenzione affronta e risolve è quello di fornire a detto soggetto detti componenti coinvolti nella sintesi

proteica in modo che la loro biodisponibilità ematica sia costante in un tempo da 2 ore a 24 ore, al fine di limitare le fluttuazioni dei loro livelli ematici tra i pasti principali.

Infine, il problema tecnico che la presente invenzione affronta e risolve è quello di fornire a detto soggetto detti amminoacidi e/o proteine gastroprotette al fine di poter essere somministrate per via enterale senza arrecare danni alle pareti dell'apparato gastrico e/o senza subire degradazione in ambiente fortemente acido.

La Richiedente, a fronte di un'intensa fase di ricerca e sviluppo, ha trovato una composizione (in breve, composizione dell'invenzione), comprendente sia un primo componente attivo, quale almeno un amminoacido e/o almeno una proteina del siero del latte, sia un secondo componente attivo, quale almeno una proteasi, acido alfa-chetoglutarico, ornitina o una loro miscela, in cui detti primo e secondo componente attivo sono incorporati (*embedded*) o inglobati in/da una matrice lipidica a rilascio controllato, che risponde alle esigenze di adeguato apporto di amminoacidi e/o proteine a un soggetto monogastrico, preferibilmente umano o maiale, con loro biodisponibilità ematica costante nelle 24 ore.

L'associazione della composizione dell'invenzione alla dieta del soggetto permette di aumentare l'efficienza degli amminoacidi e/o proteine somministrate e, quindi,

sia di ridurre la % di proteina nella dieta del soggetto, portando a un vantaggio economico, sia di ridurre l'azoto escreto limitando l'impatto ambientale in caso di allevamenti di animali monogastrici, preferibilmente maiali.

Inoltre, la presenza nella composizione dell'invenzione di intermedi del ciclo di Krebs, quale l'alfa-chetoglutarato e/o l'ornitina, favorisce lo smaltimento dell'ammoniaca, prodotta dal catabolismo degli aminoacidi e altamente tossica, stimolando il ciclo dell'urea. Il ciclo dell'urea avviene nel fegato ed è volto a trasformare l'ammoniaca in urea.

Le proteasi (o enzimi proteolitici) sono enzimi che promuovono la digestione proteica a livello intestinale. La presenza di proteasi nella composizione dell'invenzione permette di incentivare la digestione di porzioni proteiche che arrivano non-digerite nell'intestino, contribuendo ad incrementare il pool aminoacidico a livello intestinale e impedendo che le porzioni proteiche non-digerite vengano utilizzate nell'intestino come substrato da parte di patogeni batterici.

In aggiunta, la matrice lipidica a rilascio controllato dell'invenzione permette una gastroprotezione e un rilascio controllato nell'intestino degli aminoacidi e degli altri componenti attivi presenti nella composizione dell'invenzione, garantendo una loro

biodisponibilità ematica costante in un tempo compreso da 2 a 24 ore.

Inoltre, le composizioni dell'invenzione sono prive di effetti collaterali e, quindi, possono essere somministrate a un'ampia gamma di soggetti umani, tra cui anche soggetti pediatrici, anziani e donne in gravidanza.

Infine, le composizioni dell'invenzione sono di facile preparazione ed economicamente vantaggiose.

Questi scopi ed altri ancora, che risulteranno chiari dalla descrizione dettagliata che segue, sono raggiunti dalla composizione e dalla miscela della presente invenzione grazie alle caratteristiche tecniche rivendicate nelle unite rivendicazioni.

Forma oggetto dell'invenzione una composizione, comprendente (i) una miscela di componenti attivi (in breve, miscela dell'invenzione) che comprende o, alternativamente, consiste di: (a) almeno un primo componente attivo selezionato dal gruppo che comprende o, alternativamente, consiste di (a1) almeno un aminoacido, o un suo sale di grado farmaceutico o alimentare accettabile, (a2) almeno una proteina del siero del latte e loro miscele; e (b) almeno un secondo componente attivo selezionato dal gruppo che comprende o, alternativamente, consiste di (b1) almeno una proteasi, (b2) acido alfa-chetoglutarico, (b3) ornitina,

e una loro miscela; in cui detta composizione comprende inoltre (ii) una matrice lipidica a rilascio controllato che incorpora (*embeds*) o ingloba o disperde detta (i) miscela di componenti attivi (in breve, matrice lipidica dell'invenzione), in cui detta (ii) matrice lipidica a rilascio controllato comprende o, alternativamente, consiste di almeno un acido grasso, saturo o insaturo, libero o esterificato, avente un numero di atomi di carbonio compreso nell'intervallo C10-C30, preferibilmente C14-C24, e/o almeno un trigliceride avente catene di acidi grassi, saturi o insaturi, aventi un numero di carboni compreso nell'intervallo C6-C30, preferibilmente C14-C24, e/o almeno una cera avente un numero di atomi di carbonio compreso nell'intervallo C16-C36, preferibilmente C24-C36; e, opzionalmente, detta composizione comprende (iii) almeno un additivo e/o eccipiente di grado farmaceutico o alimentare accettabile;

in cui detta (ii) matrice lipidica permette una gastroprotezione e un rilascio controllato nell'intestino dei componenti attivi di detta (i) miscela (i.e. (a1), (a2), (b1), (b2) e/o (b3) e, opzionalmente (c)), garantendone una biodisponibilità ematica costante in un tempo compreso nell'intervallo da 2 ore a 24 ore (o 18 ore).

Preferibilmente, nella composizione dell'invenzione detto (a) primo componente attivo (i.e. (a1) e/o (a2)) e detto (b) secondo componente attivo (i.e. (b1) e/o (b2) e/o (b3)) sono tra loro in un rapporto in peso ((a):(b))

compreso nell'intervallo da 1:10 a 10:1, preferibilmente da 1:5 a 5:1, più preferibilmente da 1:3 a 3:1, ancora più preferibilmente 1:1.

In una forma di realizzazione nella composizione dell'invenzione che comprende (i) e (ii) e, opzionalmente, (iii) e/o (ii.1) (definita nel seguito), detto (i) comprende (a1) almeno un amminoacido, in cui (a1) è selezionato nel gruppo A comprendente o, alternativamente, consistente di: istidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptofano, valina, arginina, cisteina, triptofano e glutammina; preferibilmente glutammina, fenilalanina, lisina, metionina, treonina, triptofano, valina, isoleucina e/o leucina; più preferibilmente leucina, valina e isoleucina; ancora più preferibilmente leucina; e detto (b) è scelto tra (b1), (b2) e (b3), preferibilmente (b) è (b2).

Quando la composizione dell'invenzione (i.e. (i), (ii) e, opzionalmente, (iii) e/o (ii.1)) è destinata ad un soggetto umano, preferibilmente detto (a1) è leucina e detto (b) è scelto tra (b1), (b2) e (b3), preferibilmente (b) è (b2) acido alfa-chetoglutarico.

Quando la composizione dell'invenzione (i.e. (i), (ii) e, opzionalmente, (iii) e/o (ii.1)) è destinata a un maiale, preferibilmente detto (a1) è scelto tra lisina, metionina, treonina, triptofano e valina, e detto (b) è

scelto tra (b1), (b2) e (b3), preferibilmente (b) è (b2) acido alfa-chetoglutarico.

In una forma di realizzazione, detto (a1) almeno un amminoacido non è lisina e/o triptofano.

In una forma di realizzazione, detto (a1) almeno un amminoacido non è triptofano quando la composizione dell'invenzione comprende sulfametazina o sulfadimidina (SMT) (nome IUPAC 4-amino-N-(4,6-dimetilpirimidin-2-yl) benzenesulfonamide, CAS nr 57-68-1).

In una forma di realizzazione, detto a1) almeno un amminoacido non è triptofano quando la (ii) matrice lipidica dell'invenzione comprende o, alternativamente, consiste di acidi grassi a catena lunga, preferibilmente una miscela di acido stearico, acido palmitico, acido oleico e acido miristico.

In una forma di realizzazione della composizione dell'invenzione comprendente (i), (ii) e, opzionalmente, (iii) e/o (ii.1), detto (a1) almeno un amminoacido è una miscela di amminoacidi scelta dal gruppo B di miscele comprendente o, alternativamente, consistente di: (B.1) leucina, valina e isoleucina (BCAA); (B.2) leucina e almeno uno o più amminoacido scelti dal gruppo A, preferibilmente uno o più scelti tra lisina, metionina, treonina, triptofano, valina, isoleucina, istidina e glutammina, quali ad esempio leucina e lisina, leucina e metionina, leucina e treonina, leucina e triptofano,

leucina e valina, leucina e isoleucina, leucina e istidina, leucina e glutammina; leucina e lisina e uno scelto tra metionina, treonina, triptofano, valina, isoleucina, istidina e glutammina; leucina e metionina e uno scelto tra lisina, treonina, triptofano, valina, isoleucina, istidina e glutammina; leucina e treonina e uno scelto tra lisina, metionina, triptofano, valina, isoleucina, istidina e glutammina; leucina e triptofano e uno scelto tra lisina, metionina, treonina, valina, isoleucina, istidina e glutammina; leucina e valina e uno scelto tra lisina, metionina, treonina, triptofano, isoleucina, istidina e glutammina; leucina e isoleucina e uno scelto tra lisina, metionina, treonina, triptofano, valina, istidina e glutammina; leucina e istidina e uno scelto tra lisina, metionina, treonina, triptofano, valina, isoleucina e glutammina; leucina e glutammina e uno scelto tra lisina, metionina, treonina, triptofano, valina, isoleucina e istidina; leucina e isoleucina e valina e uno scelto tra lisina, metionina, treonina, triptofano, istidina e glutammina; (B.3) leucina, isoleucina, valina, lisina, metionina, treonina e triptofano; (B.4) leucina, isoleucina, valina, lisina, metionina, treonina, triptofano e istidina; (B.5) lisina, metionina, treonina, triptofano; (B.6) lisina, metionina, treonina, triptofano e valina;

e detto (b) almeno un secondo componente attivo è selezionato dal gruppo che comprende o, alternativamente, consiste di (b1) almeno una proteasi, (b2) acido alfa-chetoglutarico, (b3) ornitina, e una loro miscela; preferibilmente (b) è (b2) acido alfa-

chetoglutarico.

Preferibilmente, quando detto soggetto è un soggetto umano, detta (a1) miscela di amminoacidi selezionata da detto gruppo B è (B.1), quale una miscela di leucina, isoleucina e valina (BCAA), e detto (b) è scelto tra (b1), (b2) e (b3), preferibilmente (b) è (b2) acido alfa-chetoglutarico.

Preferibilmente, quando detto soggetto è un soggetto umano, detta (a1) miscela di amminoacidi selezionata da detto gruppo B è scelta da (B.2) e (b) è scelto tra (b1), (b2) e (b3), preferibilmente (b) è (b2) acido alfa-chetoglutarico.

Preferibilmente, quando detto soggetto è un soggetto umano, detta (a1) è (B.3) e (b) è scelto tra (b1), (b2) e (b3), preferibilmente (b) è (b2) acido alfa-chetoglutarico.

Preferibilmente, quando detto soggetto è un soggetto umano, detta (a1) è (B.4) e (b) è scelto tra (b1), (b2) e (b3), preferibilmente (b) è (b2) acido alfa-chetoglutarico.

Preferibilmente, quando detto soggetto è un maiale, detta (a1) è (B.5) e (b) è scelto tra (b1), (b2) e (b3), preferibilmente (b) è (b2) acido alfa-chetoglutarico.

Preferibilmente, quando detto soggetto è un maiale,

detta (a1) è (B.6) e (b) è scelto tra (b1), (b2) e (b3), preferibilmente (b) è (b2) acido alfa-chetoglutarico.

Preferibilmente, in dette miscele di 2 amminoacidi scelti da detto gruppo (B.2), preferibilmente leucina e lisina, leucina e metionina, leucina e treonina, leucina e triptofano, leucina e valina, leucina e isoleucina, leucina e istidina, leucina e glutammina, i due amminoacidi sono tra loro in un rapporto in peso compreso nell'intervallo da 1:10 a 10:1, preferibilmente da 1:5 a 5:1, più preferibilmente da 1:3 a 3:1, ancora più preferibilmente 1:1.

Nel contesto della presente invenzione, il termine "amminoacidi" si riferisce agli L- $\alpha$ -amminoacidi, cioè quelli il cui gruppo amminico e il cui gruppo carbossilico sono legati allo stesso atomo di carbonio, chiamato appunto carbonio  $\alpha$ , in configurazione L, dotati quindi di relativa attività ottica, con l'unica eccezione della glicina, che è achirale. Gli amminoacidi sono le unità costitutive delle proteine (proteino-genici); a seconda del tipo, del numero e dell'ordine di sequenza con cui si legano i diversi amminoacidi è possibile ottenere un enorme numero di proteine. In natura, conosciamo classicamente 20 amminoacidi proteino-genici. L'organismo di un soggetto monogastrico riesce a sintetizzare alcuni degli amminoacidi necessari per costruire le proteine, ma non è capace di costruirne altri, che vengono perciò

definiti "amminoacidi essenziali" (AAE) e devono essere introdotti con gli alimenti.

La "proteina del siero del latte" o le proteine del siero del latte (in inglese *whey protein*) è una miscela di proteine isolate dal siero di latte vaccino, quale la materia liquida che costituisce un sottoprodotto della produzione del formaggio. Le proteine del latte vaccino sono composte per circa il 20% dal siero di latte e per l'80% dalle proteine dalla caseina, mentre la proteina nel latte materno è composta dal 60% dal siero di latte e dal 40% di caseina. Le proteine del siero sono in genere una miscela di  $\beta$ -lattoglobuline,  $\alpha$ -lattoalbumine, sieralbumine, e altre frazioni minori, che sono solubili nella loro forma nativa, indipendente dal pH. La frazione proteica in siero di latte (circa il 10% della materia secca all'interno del siero) comprende quattro frazioni proteiche principali e sei frazioni proteiche minori. Le principali frazioni proteiche del siero di latte sono:  $\beta$ -lattoglobuline (~65%),  $\alpha$ -lattoalbumine (~ 25%), sieralbumine (~ 8%); mentre le frazioni minori (~ 2%) del siero di latte sono: lattoferrine, immunoglobuline, glicomacropeptidi, lattoperossidasi, lisozima. Inoltre, le proteine del siero di latte sono composte da circa 40-50% da amminoacidi essenziali (EAA) e sono considerate una ricca fonte di questi amminoacidi. Di seguito viene riportata in Tabella 1 la composizione amminoacidica delle proteine del siero di latte, come riportato in Gorissen et al (*Amino Acids*, 50:1685-1695, 2018).

AA essenziali (EAA)	g/100 g di proteine di siero di latte
Treonina	5.4
Metionina	1.8
Fenilalanina	2.5
Istidina	1.4
Lisina	7.1
Valina	3.5
Isoleucina	3.8
Leucina	8.6
AA non essenziali (NEAA)	
Serina	4.0
Glicina	1.5
Acido glutammico	16.0
Prolina	8.7
Cisteina	0.1
Alanina	2.6
Tirosina	4.4
Arginina	2.9

Tabella 1

I "trigliceridi" (o triacilgliceroli) sono esteri neutri del glicerolo in cui al posto degli atomi d'idrogeno dei gruppi ossidrilici sono presenti le catene di tre acidi grassi a lunga catena. La lunghezza delle catene di acidi grassi nelle comuni strutture dei trigliceridi può

essere dai 5 ai 28 atomi di carbonio, ma 17 e 19 sono più comuni.

Con il termine "acidi grassi" (in breve FA, dall'inglese *fatty acids*) si indicano gli acidi monocarbossilici alifatici prevalentemente, ma non esclusivamente, a lunga catena (numero di atomi di carbonio compreso nell'intervallo C10-C30) con un numero pari di atomi di carbonio, senza ramificazioni e aciclici (cioè costituiti da molecole che non presentano catene chiuse ad anello). Gli acidi grassi possono essere saturi (se la loro molecola presenta solo legami singoli C-C) o insaturi (se presentano doppi legami C=C).

Con il termine "cere" si indicano esteri di acidi grassi a lunga catena con alcoli monoidrici ad alto peso molecolare. Le cere possono essere di origine vegetale o di origine animale (cera d'api). La cera d'api è formata da diversi composti, tra i quali ad esempio: idrocarburi 14%, monoesteri 35%, diesteri 14%, triesteri 3%, idrossi monoesteri 4%, idrossi poliesteri 8%, esteri acidi 1%, poliesteri acidi 2%, acidi liberi 12%, alcoli liberi 1%, non identificati 6%. Le componenti principali della cera d'api sono palmitati, acido palmitico, idrossipalmitati e esteri oleati formati da lunghe catene (30-32 atomi di carbonio) di alcoli alifatici, con un rapporto di 6:1 tra i due componenti principali triacontanilpalmitato (palmitato di miricile)  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{29}\text{O}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$  e acido cerotico  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{24}\text{COOH}$ . La cera d'api ha un punto di fusione compreso tra 62°C e 64°C.

La densità a 15°C varia tra 0,958 e 0,970 g/cm<sup>3</sup>. La cera d'api si può classificare in due grandi categorie: tipo europeo e tipo orientale. Il numero di saponificazione è 3-5 per il tipo europeo e 8-9 per il tipo orientale.

Vantaggiosamente, detto acido grasso compreso nella (ii) matrice lipidica a rilascio controllato può essere un acido grasso idrogenato o non idrogenato, di origine vegetale e/o animale.

Vantaggiosamente, detto trigliceride compreso nella (ii) matrice lipidica a rilascio controllato può essere un trigliceride idrogenato o non idrogenato, di origine vegetale e/o animale.

Vantaggiosamente, dette cere comprese nella (ii) matrice lipidica a rilascio controllato possono essere di origine vegetale e/o animale; preferibilmente cera d'api.

In una forma di realizzazione preferita, detta (ii) matrice lipidica a rilascio controllato comprende o, alternativamente, consiste di almeno un acido grasso idrogenato di origine vegetale e/o animale e/o almeno un trigliceride idrogenato di origine vegetale e/o animale e/o almeno una cera; preferibilmente almeno un acido grasso idrogenato di origine vegetale e/o almeno un trigliceride idrogenato di origine vegetale e/o almeno una cera di origine animale.

Detto almeno un acido grasso idrogenato di origine vegetale e/o detto almeno un trigliceride idrogenato di origine vegetale e/o detta almeno una cera di origine animale sono scelti dal gruppo comprendente: olio di palma, olio di girasole, olio di mais, olio di colza, olio di arachidi, olio di oliva, olio di soia e cera d'api.

I trigliceridi di origine animale sono scelti tra: grasso di pollo, grasso di pollo idrogenato, sego bovino e lardo suino, anche nella forma idrogenata.

In una forma di realizzazione, la composizione dell'invenzione, comprendente (i), (ii) e, opzionalmente, (iii) e/o (ii.1), comprende detta (i) miscela di componenti attivi, comprendente (a1), (a2), (b1), (b2) e/o (b3) e, opzionalmente (c) secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione dell'invenzione, in una % in peso compresa nell'intervallo da 1% a 90% rispetto al peso totale della composizione, preferibilmente da 10% a 50%, più preferibilmente da 15% a 45%, e detta (ii) matrice lipidica a rilascio controllato, secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione dell'invenzione, in una % in peso compresa nell'intervallo da 10% a 80% rispetto al peso totale della composizione; preferibilmente da 40% a 60%, più preferibilmente da 45% a 55%. Dette % di (ii) rappresentano la % totale di (ii), indipendentemente dai componenti compresi in (iii), ad esempio comprendente o non comprendente (ii.1).

In una forma di realizzazione preferita, la composizione dell'invenzione comprende:

(i) una miscela che comprende o, alternativamente, consiste di leucina, o un suo sale di grado farmaceutico o alimentare accettabile, e (b) almeno un secondo componente attivo scelto tra (b1), (b2), (b3) e loro miscele, preferibilmente (b2) acido alfa-chetoglutarico, e, opzionalmente, uno o più amminoacidi scelti da detto gruppo A o gruppo B;

- (ii) una matrice lipidica a rilascio controllato come definita nel contesto della presente invenzione che comprende o, alternativamente, consiste di almeno un acido grasso e/o trigliceride e/o cere o loro miscele, in cui detta matrice lipidica incorpora (*embedded*) o ingloba o disperde la leucina e gli altri componenti compresi nella (i) miscela, fornendo gastroprotezione ai componenti compresi nella (i) miscela, un loro rilascio controllato nell'intestino e una loro biodisponibilità ematica costante in un tempo compreso da 2 a 24 ore; e, opzionalmente, detta matrice comprende (ii.1); e, opzionalmente, detta composizione comprende (iii); in cui (i) e (ii) sono presenti in % in peso come definito nella presente invenzione.

In una forma di realizzazione preferita, la composizione dell'invenzione comprende:

- (i) una miscela che comprende o, alternativamente, consiste di una miscela di leucina e isoleucina e valina, o loro sali di grado farmaceutico o alimentare accettabile, e (b) almeno un secondo componente attivo

scelto tra (b1), (b2), (b3) e loro miscele, preferibilmente (b2) acido alfa-chetoglutarico, e, opzionalmente, uno o più amminoacidi scelti da detto gruppo A o gruppo B;

- (ii) una matrice lipidica a rilascio controllato come definita nel contesto della presente invenzione che comprende o, alternativamente, consiste di almeno un acido grasso e/o trigliceride e/o cere o loro miscele, in cui detta matrice lipidica incorpora (*embedded*) o ingloba o disperde la miscela di leucina, isoleucina e valina, e gli altri componenti compresi nella (i) miscela, fornendo gastroprotezione ai componenti compresi nella (i) miscela, un loro rilascio controllato nell'intestino e una loro biodisponibilità ematica costante in un tempo compreso da 2 a 24 ore; e, opzionalmente, detta matrice comprende (ii.1); e, opzionalmente, detta composizione comprende (iii); in cui (i) e (ii) sono presenti in % in peso come definito nella presente invenzione.

In una forma di realizzazione preferita, la composizione dell'invenzione comprende:

- (i) una miscela che comprende o, alternativamente, consiste di (a2) una proteina del siero del latte e (b) almeno un secondo componente attivo scelto tra (b1), (b2), (b3) e loro miscele, preferibilmente (b2) acido alfa-chetoglutarico, e, opzionalmente, uno o più amminoacidi scelti da detto gruppo A o gruppo B;

- (ii) una matrice lipidica a rilascio controllato come definita nel contesto della presente invenzione che

comprende o, alternativamente, consiste di almeno un acido grasso e/o trigliceride e/o cere o loro miscele, in cui detta matrice lipidica incorpora (*embedded*) o ingloba o disperde i componenti compresi nella (i) miscela, fornendo gastroprotezione a detti componenti compresi nella (i) miscela, un loro rilascio controllato nell'intestino e una loro biodisponibilità ematica costante in un tempo compreso da 2 a 24 ore; e, opzionalmente, detta matrice comprende (ii.1); e, opzionalmente, detta composizione comprende (iii); in cui (i) e (ii) sono presenti in % in peso come definito nella presente invenzione.

La (i) miscela incorporata (*embedded*) o inglobata o dispersa con/in detta (ii) matrice lipidica a rilascio controllato viene prodotta mediante il metodo di produzione descritto nel documento brevettuale EP 1 391 155 A1 ai paragrafi [0048]-[0049] e [0077] (in breve, procedimento di preparazione dell'invenzione); detti paragrafi sono incorporati per riferimento nella presente descrizione. In breve, detto procedimento di preparazione dell'invenzione comprende le fasi di:

- fase (I), predisporre detta (ii) matrice lipidica a rilascio controllato secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione dell'invenzione e, se presente, detto (iii) almeno un additivo e/o eccipiente a ottenere una massa omogenea (I) (temperatura circa 80° C - 120° C), seguita da
- fase (II), disperdere in detta massa omogenea (I) detta (i) miscela di componenti attivi (i.e. (a1), (a2),

(b1), (b2) e/o (b3) e, opzionalmente (c)), secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione dell'invenzione, a dare una massa (II) (temperatura circa 55<sup>0</sup> C - 70<sup>0</sup> C), seguita da

- fase (III), *spray* la massa (II) in una stanza fredda (temperatura inferiore a 15<sup>0</sup> C) a dare la composizione dell'invenzione, preferibilmente in forma di particelle sostanzialmente sferiche, in cui i componenti attivi compresi in detta (i) miscela (i.e. (a1), (a2), (b1), (b2) e/o (b3) e, opzionalmente (c)) e, se presente, detto (iii) almeno un additivo e/o eccipiente sono dispersi o inglobati o incorporati (*embedded*) da/in detta (ii) matrice lipidica a rilascio controllato.

In altre parole, la composizione dell'invenzione ottenuta dal procedimento di preparazione dell'invenzione è un aggregato di (a1), (a2), (b1), (b2) e/o (b3) e, opzionalmente (c) e/o (ii) dispersi in detta (ii) matrice lipidica a rilascio controllato.

Il termine "(ii) matrice lipidica dell'invenzione che incorpora (*embedded*) o ingloba o disperde e/o microincapsula detta (i) miscela" non identifica componenti attivi compresi nella (i) miscela (i.e. (a1), (a2), (b1), (b2) e/o (b3) e, se presente (c)) rivestiti (*coated*) con un film di detta (ii) matrice lipidica a rilascio controllato.

Inoltre, Il termine "(ii) matrice lipidica dell'invenzione che incorpora (*embedded*) o ingloba o

disperde e/o microincapsula detta (i) miscela" non identifica componenti attivi compresi nella (i) miscela (e.i. (a1), (a2), (b1), (b2) e/o (b3) e, se presente (c)) in forma di compresse, pillole o analoghe in cui dette compresse, pillole o analoghe sono rivestite (coated) con la (ii) matrice lipidica a rilascio controllato o con film di detta (ii).

I vantaggi della composizione dell'invenzione, in particolare la biodisponibilità ematica costante a lungo termine (2 ore - 24 ore) dei componenti attivi compresi nella (i) miscela dell'invenzione, derivano sia dalle proprietà chimico-fisiche di detta (ii) matrice lipidica a rilascio controllato sia dal peculiare procedimento di preparazione dell'invenzione che permette di incorporare (embedded) o disperdere o inglobare i componenti attivi (a1), (a2), (b1), (b2) e/o (b3) e, se presente (c), nella (ii) matrice lipidica.

Detta (ii) matrice lipidica a rilascio controllato permette, dopo somministrazione della composizione dell'invenzione per via orale a un soggetto monogastrico, un rilascio controllato nell'intestino dei componenti attivi presenti nella (i) miscela (i.e. (a1), (a2), (b1), (b2) e/o (b3) e, opzionalmente (c)) in funzione del tempo e del processo digestivo. Quindi, detta (ii) matrice lipidica a rilascio controllato è in grado di garantire una quantità dei componenti attivi presenti nella (i) miscela costante nel sangue e, quindi, una biodisponibilità ematica di detti componenti

attivi costante nelle 24 ore limitando, vantaggiosamente, le fluttuazioni degli stessi tra i pasti principali.

Inoltre, detta (ii) matrice lipidica a rilascio controllato fornisce una gastroprotezione dei componenti attivi compresi nella (i) miscela dell'invenzione, in quanto detta (ii) matrice è stabile al pH acido dello stomaco (pH 2-3). Conseguentemente, detta (ii) matrice lipidica inglobando e/o incorporando (*embedding*) detti componenti attivi compresi nella (i) miscela dell'invenzione permette il loro transito attraverso lo stomaco senza subire degradazione e senza che gli aminoacidi, sostanze acide, rechino danni alle pareti dell'apparato gastrico. Quando la composizione dell'invenzione giunge nell'intestino, dove il pH ha un valore maggiore rispetto allo stomaco (pH 6-7,5), detta (ii) matrice lipidica si scioglie lentamente permettendo detto rilascio controllato a livello intestinale di detti componenti attivi e, quindi, una loro biodisponibilità ematica costante in un intervallo di tempo compreso da 2 ore a 24 ore. Inoltre, l'intestino presenta un corredo enzimatico ricco di lipasi le quali, digerendo la matrice lipidica, permettono il rilascio controllato dei componenti attivi.

A dimostrazione dell'efficacia della matrice lipidica nella gastroprotezione dei componenti attivi compresi in una composizione, è stato effettuato uno studio in cui è stata monitorata la presenza di acido sorbico e

vanillina (*markers*) nel contenuto di diversi tratti dell'apparato gastrointestinale di un primo gruppo di maiali a cui era stata somministrata per via orale una composizione comprendente acidi naturali, tra cui acido sorbico, e aromi, tra cui vanillina, incapsulati in una matrice lipidica e di un secondo gruppo di maiali a cui erano stati somministrati gli stessi componenti liberi (non incapsulati nella matrice lipidica). Detto studio evidenzia che i due *markers*, acido sorbico e vanillina, sono presenti nei diversi tratti intestinali soltanto quando somministrati in forma incapsulata nella matrice lipidica, poiché tale matrice lipidica permette di bypassare lo stomaco e permettere un lento rilascio a livello intestinale, dove i *markers* vengono assorbiti e resi disponibili a livello ematico con conseguente aumento della biodisponibilità ematica.

Inoltre, è stato effettuato uno studio per dimostrare il prolungamento nel tempo di biodisponibilità dei principi attivi a seguito della loro incapsulazione con una matrice lipidica, utilizzando la sulfametazina come marker dello studio. In particolare, un primo gruppo di maiali è stato somministrato per via orale con una composizione comprendente sulfametazina incapsulata con una matrice lipidica e un secondo gruppo con una composizione comprendente sulfametazina libera (non incapsulata in una matrice lipidica) alla dose di 1g/maiale. Otto ore dopo la somministrazione, la frazione assorbita della sulfametazina incorporata nella matrice lipidica si è mostrata essere più bassa del 31.8

± 13 % rispetto alla sulfametazina in forma libera. Con la forma incapsulata nella matrice lipidica, l'assorbimento della sulfametazina si è completato in 24 ore, mentre con la forma libera si è completato in 10 ore, evidenziando l'effetto di rilascio controllato nel tempo e di biodisponibilità ematica costante nelle 24 ore per la forma incapsulata con matrice lipidica.

Acido sorbico, vanillina e sulfametazina, sono stati usati come *markers* del rilascio da matrice lipidica al posto degli amminoacidi poiché analiticamente risulta essere pressoché impossibile determinare a livello intestinale la presenza degli amminoacidi limitanti rilasciati dalle composizioni in analisi considerato l'elevato contenuto di amminoacidi da alimento, da cellule di desquamazione intestinale e da proliferazione microbica.

Nel contesto della presente invenzione, con il termine "soggetto" viene inteso un soggetto umano o animale monogastrico, preferibilmente un soggetto umano (o uomo) o maiale.

Nel contesto della presente invenzione, con il termine "monogastrico" viene inteso un animale in cui lo stomaco presenta una sola sacca, all'interno della quale ha luogo la digestione chimica ed enzimatica. Al contrario, i poligastrici o ruminanti: presentano lo stomaco composto da quattro diverse sacche: rumine, reticolo, omaso ed abomaso (che è l'equivalente dello stomaco dei monogastrici in quanto l'unico dotato di mucosa

gastrica). A questo gruppo appartengono i Camelidi (dotati di uno stomaco a tre sacche) ed i Ruminanti in senso stretto (Bovidi, Cervidi, Giraffidi, etc.). I poligastrici hanno una migliore capacità di digerire alimenti vegetali grazie alla ruminazione e alla digestione microbica, che ha luogo nel rumine.

Preferibilmente, l'aggregato che si forma mediante la fase (III) di *spray* del procedimento di preparazione dell'invenzione, in cui la (i) miscela di componenti attivi è incorporata (*embedded*) o inglobata o dispersa in/con detta (ii) matrice lipidica a rilascio controllato, secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione dell'invenzione, è in forma di particelle sostanzialmente sferiche aventi un diametro di particella medio compreso nell'intervallo da 100  $\mu\text{m}$  a 2000  $\mu\text{m}$ , preferibilmente da 200  $\mu\text{m}$  a 1500  $\mu\text{m}$ , più preferibilmente da 250  $\mu\text{m}$  a 1000  $\mu\text{m}$ . In particolare, quando la composizione dell'invenzione è destinata a soggetti umani, detto diametro di particella medio è compreso preferibilmente nell'intervallo da 100  $\mu\text{m}$  a 1000  $\mu\text{m}$ . Invece, quando la composizione dell'invenzione è destinata a maiali, detto diametro di particella medio è compreso preferibilmente nell'intervallo da 500  $\mu\text{m}$  a 2000  $\mu\text{m}$ , più preferibilmente da 500  $\mu\text{m}$  a 1500  $\mu\text{m}$  o da 500  $\mu\text{m}$  a 1000  $\mu\text{m}$ .

In una forma di realizzazione della composizione dell'invenzione, comprendente (i), (ii) e,

opzionalmente, (iii) e/o (ii.1) secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione dell'invenzione, la (i) miscela dell'invenzione comprende, oltre a almeno un primo componente attivo (a1) e/o (a2) e a almeno un secondo componente attivo scelto tra (b1), (b2), (b3) e loro miscele, anche (c) almeno un terzo componente attivo non amminoacidico selezionato nel gruppo C comprendente o, alternativamente, consistente di acidi organici o inorganici, componenti aromatiche, vitamine, sali minerale, antiossidanti, ceppi batterici probiotici, prebiotici e enzimi.

Essendo (c), se presente, un componente della (i) miscela dell'invenzione, anche (c) è incorporato (*embedded*) o inglobato o disperso da/in detta (ii) matrice lipidica a rilascio controllato.

Detta vitamina è una vitamina del gruppo A, B, C, D, E o K; preferibilmente una vitamina del gruppo B scelta nel gruppo comprendente o, alternativamente, consistente di B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11, B12 e loro miscele.

Vantaggiosamente, detto un sale minerale è un sale organico o inorganico di un catione di un metallo, quale, ad esempio Fe, Se, Mg, Ca, K, Zn, Cu.

Vantaggiosamente, detto un antiossidante è scelto tra N-acetil cisteina (NAC), Coenzima Q10 (CoQ10), L-acetilcarnitina, e analoghi.

Preferibilmente, il rapporto in peso di detti primi componenti attivi (a1) e/o (a2) verso secondi componenti attivi (b1) e/o (b2) e/o (b3) verso terzi componenti attivi non amminoacidici (c) ((a):(b):(c)) è compreso nell'intervallo da 1:10:10 a 10:10:1 o 10:1:10, preferibilmente da 1:5:5 a 5:5:1 o 5:1:5, più preferibilmente da 1:3:3 a 3:3:1 o 3:1:3, ancora più preferibilmente 1:1:1.

La (ii) matrice lipidica a rilascio controllato dell'invenzione, comprendente acidi grassi e/o trigliceridi e/o cere secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione dell'invenzione, può inoltre comprendere (ii.1) uno o più additivi di rivestimento. Detti (ii.1) uno o più additivi di rivestimento sono scelti dal gruppo comprendente o, alternativamente, consistente di: silice fumata, calcio stearato, magnesio stearato, solfato di calcio, silice precipitata, silicato di calcio, silicato di alluminio, silice idrofobica. Gli (ii.1) uno o più additivi di rivestimento utilizzati servono ad aumentare la viscosità della matrice stessa e riducono la sua permeabilità. Preferibilmente, la (ii) matrice lipidica dell'invenzione comprende una pluralità di detti (ii.1) additivi di rivestimento in una % in peso compresa nell'intervallo tra 0,1% e 30% rispetto al peso totale della (ii) matrice lipidica, preferibilmente tra 1% e 20%, più preferibilmente tra 5% e 10%.

Nella composizione dell'invenzione, comprendente (i) e (ii) secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione dell'invenzione, detto (iii) almeno un additivo e/o eccipiente di grado farmaceutico o alimentare è una sostanza priva di attività terapeutica adatta per uso farmaceutico o alimentare. Nel contesto della presente invenzione gli ingredienti accettabili per uso farmaceutico o alimentare comprendono tutte le sostanze ausiliarie note all'esperto del ramo come, ad esempio non limitativo, diluenti, solventi (tra cui acqua, glicerina, alcol etilico), solubilizzanti, addensanti, edulcoranti, aromatizzanti, coloranti, lubrificanti, tensioattivi, antimicrobici, antiossidanti, conservanti, tamponi per stabilizzare il pH e loro miscele. Esempi non limitativi di tali sostanze sono maltodestrine, tamponi fosfato, basi come sodio idrossido, gomma xantano, gomma guar, fruttosio, aromi naturali o artificiali.

La composizione dell'invenzione, comprendente (i) e (ii) e, opzionalmente, (iii) e/o (ii.1) secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione dell'invenzione, può essere una composizione farmaceutica, composizione nutraceutica, prodotto integratore alimentare o prodotto alimentare o un alimento a fine medico speciale, mangime, additivo per mangime o composizione per dispositivo medico.

Il termine "dispositivo medico" nel contesto della presente invenzione è usato nel significato secondo il

Decreto Legislativo italiano 24 febbraio 1997, n. 46, oppure secondo il nuovo Regolamento Dispositivi Medici (UE) 2017/745 (MDR).

La composizione della presente invenzione può essere in una forma liquida, quale soluzione, sistema liquido bifasico, sospensione o sciroppo, forma semisolido, quale gel, crema o schiuma, o forma solida, quale polvere, granuli, scaglie, aggregati, capsule, pasticche, barrette e forme equivalenti.

Preferibilmente, la composizione dell'invenzione è per uso orale (enterale), preferibilmente in forma solida di granuli, micro-granuli, scaglie o polvere, ad esempio microcapsule da inserire in capsule o microgranuli da deglutire, da inserire in integratori per uomo e animali o da inserire in alimenti completi per uomo e animali, o, alternativamente, in forma liquida di sospensione, ad esempio granuli, micro-granuli o polvere in sospensione.

Quando la composizione dell'invenzione è in forma di compressa significa che l'aggregato che si forma tra i componenti attivi compresi nella (i) miscela (i.e. (a) e/o (b) e, opzionalmente, (c)) e la (iii) matrice lipidica che incorpora (*embedded*) o ingloba detti componenti attivi, viene lavorato a formare una compressa.

La composizione dell'invenzione in forma di compressa non è una compressa rivestita (*coated*) con la (iii) matrice lipidica dell'invenzione.

Forma oggetto della presente invenzione la composizione dell'invenzione, comprendente dette (i) e (ii) e, opzionalmente, (ii) e/o (ii.1) secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione dell'invenzione, ottenuta/ottenibile secondo il procedimento di preparazione della presente invenzione (fase (I), (II) e (III)) sopra descritto.

Forma oggetto dell'invenzione la composizione dell'invenzione, comprendente (i) e (ii) e, opzionalmente, (iii) e/o (ii.1) secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione dell'invenzione, per uso come medicamento.

In una forma di realizzazione, la composizione dell'invenzione, comprendente (i) e (ii) e, opzionalmente, (iii) e/o (ii.1) secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione dell'invenzione, è per uso in un metodo di trattamento di un apporto di amminoacidi a un soggetto monogastrico, preferibilmente soggetto umano o maiale.

Con il termine "apporto di amminoacidi" viene inteso l'apporto medio giornaliero di amminoacidi (o proteine o loro analoghi) per il normale sviluppo della massa muscolare del soggetto o per uno sviluppo maggiore o più rapido della massa muscolare rispetto allo sviluppo medio della specie a cui appartiene il soggetto.

In una forma di realizzazione, la composizione dell'invenzione, comprendente (i) e (ii) e, opzionalmente, (iii) secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione dell'invenzione, è per uso in un metodo di trattamento, preventivo e/o curativo, di una carenza di proteine e di una patologia, sintomo e/o disturbo associato a detta carenza di proteine, in un soggetto in stato di necessità.

La carenza lieve di proteine può causare: riduzione dell'efficienza metabolica (ad esempio, facilità di sanguinamento, lentezza della guarigione delle ferite ecc.), riduzione degli elementi corpuscolati nel sangue, perdita di peso (come effetto della riduzione muscolare, riduzione dei volumi muscolari, affaticamento precoce, difficoltà di concentrazione e difficoltà di apprendimento, malumore, indolenzimento muscolare e/o alle articolazioni e/o alle ossa, variazioni glicemiche, maggior suscettibilità alle infezioni.

Meno frequentemente la carenza lieve di proteine può causare anche: ansietà (per l'alterata sintesi dei neurotrasmettitori), riduzione delle prestazioni atletiche (ridotta compensazione dello stimolo allenante), alterazioni del sonno (alcuni ipotizzano che possa essere causata dall'alterazione della sintesi di triptofano e serotonina), scompensi digestivi (le proteine consentono la sintesi naturale degli enzimi digestivi).

Inoltre, una carenza di proteine può generare sintomi o disturbi o patologie più gravi, quali deplezione

muscolare (costituita dall'autodigestione delle proteine muscolari per produrre energia), riduzione della massa e forza muscolare e riduzione grave di tutte le componenti a base proteica dell'organismo quali unghie, capelli, pelle, enzimi, neurotrasmettitori, ormoni, immunoglobuline.

In una forma di realizzazione, la composizione dell'invenzione, comprendente (i) e (ii) e, opzionalmente, (iii) e/o (ii.1) secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione dell'invenzione, è per uso in un metodo di trattamento, preventivo e/o curativo, di una riduzione della massa muscolare e/o riduzione della forza muscolare e di una patologia, sintomo e/o disturbo associato a detta riduzione della massa muscolare e/o riduzione della forza muscolare, ad esempio sarcopenia, atrofia muscolare, distrofia muscolare, catabolismo muscolare, in un soggetto in stato di necessità.

Forma oggetto della presente descrizione, inoltre, un metodo per il trattamento preventivo e/o curativo, di un apporto di amminoacidi o di una carenza di proteine o di una riduzione della massa muscolare e/o forza muscolare e di patologie, sintomi e/o disturbi ad essi associati, in cui detto trattamento comprende la somministrazione della composizione dell'invenzione come sopra definita in un soggetto monogastrico avente necessità, preferibilmente uomo o maiale.

Per "metodo di trattamento" nell'ambito della presente invenzione si intende un intervento, comprendente la somministrazione di una sostanza, o miscela di sostanze o combinazione delle stesse, avente come finalità l'eliminazione, la riduzione/diminuzione o la prevenzione di una patologia o malattia e dei suoi sintomi o disturbi.

Forma infine oggetto della presente invenzione l'uso della composizione dell'invenzione, comprendente (i) e (ii) e, opzionalmente, (iii) e/o (ii.1) secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione dell'invenzione, per la preparazione di un mangime o un additivo per mangimi per un animale monogastrico, preferibilmente il maiale.

Se non diversamente specificato, l'espressione "composizione o miscela comprende un componente in una quantità compresa in un intervallo da x a y" intende che detta componente può essere presente nella composizione o miscela in tutte le quantità presenti in detto intervallo, anche se non esplicitate, estremi dell'intervallo compresi.

**RIVENDICAZIONI**

1. Una composizione comprendente

(i) una miscela di componenti attivi che comprende o, alternativamente, consiste di

(a) almeno un primo componente attivo selezionato dal gruppo che comprende o, alternativamente, consiste di:

(a1) almeno un amminoacido, o un suo sale di grado farmaceutico o alimentare accettabile,

(a2) una proteina del siero del latte, e loro miscele; e

(b) almeno un secondo componente attivo selezionato dal gruppo che comprende o, alternativamente, consiste di:

(b1) almeno una proteasi,

(b2) acido alfa-chetoglutamico,

(b3) ornitina, e loro miscele;

in cui detta composizione comprende inoltre

(ii) una matrice lipidica a rilascio controllato che incorpora (*embeds*) o ingloba detta (i) miscela di componenti attivi, in cui detta (ii) matrice lipidica a rilascio controllato comprende o, alternativamente, consiste di almeno un acido grasso, saturo o insaturo, libero o esterificato, avente un numero di atomi di carbonio compreso nell'intervallo C10-C30, e/o almeno un trigliceride avente catene di acidi grassi, saturi o insaturi, aventi un numero di carboni compreso nell'intervallo C6-C30, e/o almeno una cera avente un

numero di atomi di carbonio compreso nell'intervallo C16-C36; e, opzionalmente, detta composizione comprende (iii) almeno un additivo e/o eccipiente di grado farmaceutico o alimentare accettabile; in cui detta (ii) matrice lipidica fornisce una gastroprotezione e un rilascio controllato nell'intestino dei componenti attivi compresi in detta (i) miscela, garantendone una biodisponibilità ematica costante in un tempo compreso nell'intervallo da 2 ore a 24 ore.

2. La composizione secondo la rivendicazione 1, in cui detto (a1) almeno un amminoacido è selezionato nel gruppo A comprendente o, alternativamente, consistente di: istidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptofano, valina, arginina, cisteina, triptofano, glutammina e loro miscele.

3. La composizione secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui detto (a1) almeno un amminoacido è una miscela di leucina e almeno uno o più amminoacidi scelti dal gruppo comprendente o, alternativamente, consistente di: lisina, metionina, treonina, triptofano, valina, isoleucina, istidina e glutammina.

4. La composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui detto (a1) almeno un amminoacido è leucina o una miscela di leucina, valina e isoleucina; e detto (b) almeno un secondo componente attivo è (b2) acido alfa-chetoglutarico.

5. La composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui detta (i) miscela di componenti attivi comprende inoltre (c) almeno un terzo componente attivo non amminoacidico selezionato nel gruppo C comprendente o, alternativamente, consistente di: almeno una vitamina, preferibilmente una vitamina del gruppo B, almeno un acido organico o inorganico, almeno un sale minerale, preferibilmente un sale organico o inorganico di un catione di Fe, Se, Mg, Ca, K, Zn o Cu, almeno un antiossidante, almeno un ceppo batterico probiotico, almeno un prebiotico, almeno un enzima e loro miscele.

6. La composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui detta (ii) matrice lipidica a rilascio controllato comprende inoltre (ii.1) almeno un additivo di rivestimento selezionata dal gruppo comprendente o, alternativamente consistente di: silice fumata, calcio stearato, magnesio stearato, solfato di calcio, silice precipitata, silicato di calcio, silicato di alluminio, silice idrofobica.

7. La composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 6, in cui detta composizione è per uso in un metodo di trattamento di un apporto di amminoacidi in un soggetto monogastrico, preferibilmente soggetto umano o maiale.

8. La composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 6, in cui detta composizione è per

uso in un metodo di trattamento di una carenza di proteine, o di una patologia, sintomo e/o disturbo associato a detta carenza di proteine, in un soggetto monogastrico in stato di necessità, preferibilmente soggetto umano o maiale.

9. La composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 6, in cui detta composizione è per uso in un metodo di trattamento, preventivo e/o curativo, di una riduzione della massa muscolare e/o riduzione della forza muscolare e di una patologia, sintomo e/o disturbo associato a detta riduzione della massa e/o della forza muscolare, in un soggetto monogastrico in stato di necessità; preferibilmente per uso in un metodo di trattamento di sarcopenia, atrofia muscolare, distrofia muscolare, catabolismo muscolare.

10. Uso della composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 6 per la preparazione di un mangime o un additivo per mangimi per un animale monogastrico; preferibilmente un maiale.