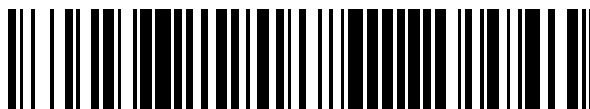


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 728 117**

51 Int. Cl.:

A61K 35/63 (2015.01)
A23L 33/10 (2006.01)
A61K 31/075 (2006.01)
A61K 31/191 (2006.01)
A61K 31/194 (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01)
A23L 33/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.10.2010** **PCT/RU2010/000613**
87 Fecha y número de publicación internacional: **03.06.2011** **WO11065864**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.10.2010** **E 10833641 (3)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2019** **EP 2508083**

54 Título: **Complemento alimenticio biológicamente activo para la prevención de la osteoporosis**

30 Prioridad:

30.11.2009 RU 2009144461

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.10.2019

73 Titular/es:

**OBSHESTVO S OGRANICHENNOJ
OTVETSTVENNOSTJU (100.0%)
Ul. Sverdlova 4
Penza 440023, RU**

72 Inventor/es:

ELISTRATOV, DMITRIY GENNADJEVICH

74 Agente/Representante:

**INGENIAS CREACIONES, SIGNOS E
INVENCIONES, SLP**

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 728 117 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Complemento alimenticio biológicamente activo para la prevención de la osteoporosis

- 5 La presente invención se refiere a complementos alimenticios biológicamente activos y está destinada a la acción preventiva contra los estados asociados con la osteoporosis.

10 El problema de la osteoporosis (reducción de la cantidad de calcio en las estructuras óseas) es un conocimiento común. Para abordar este problema, se utilizan preparaciones de calcio a base de carbonato de calcio, citrato de calcio, gluconato de calcio, aspartato de calcio, ascorbato de calcio, aminoquelato de calcio, fumarato de calcio, succinato de calcio, fosfato de calcio, óxido de calcio limoneno y otros compuestos. Se sabe que las preparaciones de calcio se asimilan mejor junto con la vitamina D. Por lo tanto, se conocen múltiples fármacos, por ejemplo, los comprimidos de gluconato de calcio (número de referencia R N.º 000140/02-2001 MZ RF), comprimidos de calcio D3 Nycomed (número de referencia P N.º 013478/01-2001) y similares.

15 Las preparaciones de la técnica anterior tienen los siguientes inconvenientes:

- 1) Desafortunadamente, todas las preparaciones conocidas están dirigidas solo a aumentar el ingreso de calcio en el cuerpo, en lugar de eliminar las razones del agotamiento de calcio de los huesos.
- 20 2) Cuando se administra una preparación de calcio, el calcio puede entrar no solo en los huesos sino también en otros órganos y sistemas, en particular, puede calcificar concreciones en los riñones, lo que conduce a una disfunción de los riñones.

25 En otras palabras, tratar la osteoporosis con preparaciones de calcio es tan eficaz como intentar verter agua en un barril agujereado. Es de la mayor importancia la capacidad del cuerpo para asimilar el calcio y se pretende usar la misma en lugar de la cantidad de calcio administrada.

30 Por otro lado, se sabe que en los hombres jóvenes y los ancianos los andrógenos, es decir, las hormonas sexuales masculinas, desempeñan un papel importante en la preservación de la densidad de la reserva mineral de los huesos. Se observa una menor densidad ósea y una mayor incidencia de fracturas óseas en hombres que padecen hipogonadismo (es decir, nivel reducido de hormona sexual masculina, es decir, la testosterona). Un nivel bajo de testosterona es una de las principales causas de la osteoporosis, es decir, densidad mineral ósea reducida en los hombres, y por lo tanto es un factor de riesgo de fracturas.

35 En las mujeres, el nivel promedio de testosterona es 25 veces más bajo que en los hombres, por lo que incluso una disminución insignificante del nivel de testosterona conduce a osteoporosis. Esto también explica por qué sufren de osteoporosis más mujeres que hombres.

40 Las hormonas sexuales masculinas o andrógenos (en primer lugar, la testosterona) influyen en el tejido óseo directa e indirectamente. La testosterona afecta directamente al tejido óseo y es responsable de las diferencias en la estructura de los esqueletos masculinos y femeninos. La testosterona afecta indirectamente la osteogénesis a través de los estrógenos, las hormonas sexuales femeninas que se forman a partir de los andrógenos bajo la acción de la aromatasa. Dado que la testosterona es el principal estrógeno en los hombres, una disminución en su secreción también conduce a una disminución en la densidad ósea.

45 Por consiguiente, los hombres con osteoporosis diagnosticada deben someterse a un análisis hormonal, que incluya las pruebas para testosterona, estradiol y globulina fijadora de esteroides sexuales. A su vez, todos los hombres con un bajo contenido de hormonas sexuales deben someterse a una densitometría para detectar la osteoporosis.

50 Para el tratamiento de la densidad ósea disminuida y de la osteoporosis se utilizan diversos medicamentos, tales como preparaciones de calcio, la vitamina D y los bifosfonatos. Sin embargo, se ha demostrado que tales medicamentos tienen una eficacia mínima, dado que el nivel de testosterona sigue siendo bajo, debido a que la asimilación adecuada de los medicamentos dirigidos a la reparación de la densidad ósea está garantizada precisamente por la testosterona. Por lo tanto, el tratamiento de los trastornos de la densidad ósea debe ser exhaustivo, dirigido tanto a la compensación de una deficiencia (si existe) de testosterona como a la administración de preparaciones de calcio.

55 Sin embargo, al poner esta teoría en práctica, se han encontrado problemas con las preparaciones conocidas que sostienen el nivel de testosterona en el cuerpo (por ejemplo, el propionato de testosterona), dado que todas precisan un muy riguroso control de la salud.

60 La razón es que las preparaciones de testosterona se consideran sustancias dopantes y tienen muchos efectos negativos en el cuerpo humano. Como resultado de la administración de testosterona exógena, la producción de testosterona propia en el cuerpo humano disminuye aún más. Por otro lado, como se muestra anteriormente, el cuerpo está en constante necesidad de entrada de calcio.

65 El documento RU 2 196 601 C2 divulga el uso de una combinación de calcio y de extractos vegetales seleccionados

para prevenir enfermedades de reabsorción ósea.

El documento RO 119 924 B1 divulga una composición que comprende el 24 % en peso de cría de zánganos en forma finamente dispersa, el 12 % en peso de raíz de ginseng y el 64 % en peso de hierba de cola de caballo (*Equisetum arvense*).

Por lo tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar un complemento alimenticio biológicamente activo para administración continua, lo que compensaría el contenido de calcio en el cuerpo, mantendría el nivel de testosterona y también facilitaría una mejor asimilación de calcio y la retención del mismo en el cuerpo.

Dicho objeto se logra proporcionando un complemento alimenticio biológicamente activo para la prevención de la osteoporosis, que comprende, en porcentaje en peso:

un compuesto de calcio seleccionado de carbonato de calcio, citrato de calcio, gluconato de calcio, aspartato de calcio, fosfato de calcio y óxido de limoneno de calcio - del 16,67 al 93,75 % en peso;
una cría de zánganos - del 6,25 al 83,33 % en peso.

El complemento alimenticio biológicamente activo de la invención está disponible en forma de polvo, de comprimido o capsular.

El efecto técnico consiste en proporcionar un complemento alimenticio biológicamente activo que mantiene un nivel normal de testosterona en el cuerpo, garantiza una asimilación eficaz del calcio por parte del cuerpo y la retención del mismo en el tejido óseo durante un tiempo prolongado, permitiendo de este modo la prevención de la osteoporosis.

El uso de la cría de zánganos se explica a continuación. La cría de zánganos es donante de hormonas entomológicas sexuales: prolactina, estradiol, progesterona y testosterona, las que estimulan las funciones reproductoras en hombres y mujeres. Rica en hormonas y vitaminas, que no son sustitutos hormonales, la cría de zánganos es eficaz contra los trastornos hormonales de fondo, estimula los mecanismos primordiales para la regulación de la tasa de formación de andrógenos y excluye una posible terapia de reemplazo. Los estudios realizados en el instituto de investigación científica de apicultura (Rybnoye, región de Riazán, Rusia) demostraron el uso seguro de la cría de zánganos y también el efecto gonadotrópico de la cría de zánganos en la estimulación de las conexiones primordiales que controlan la síntesis de testosterona. (Krivtsov N.I. *et al.*, Theory and Methods of Apitherapy, Moscú, 2007). Por lo tanto, el nivel de testosterona del cuerpo puede mantenerse utilizando cría de zánganos.

Aunque los componentes que forman parte del complemento alimenticio biológicamente activo de la invención son conocidos en la medicina popular o tradicional, su combinación no se divulga en ninguno de los productos de la técnica anterior.

El uso combinado de dichos componentes permite una asimilación más eficaz del calcio por parte del cuerpo, dado que el calcio no solo ingresa al cuerpo sino que también se retiene en el tejido óseo gracias a la cría de zánganos. Los inventores han descubierto que la cría de zánganos puede mejorar la asimilación del calcio por parte del cuerpo y retener el mismo en el tejido óseo durante mucho tiempo, es decir, garantizar un efecto prolongado de la administración de calcio en el tejido óseo. Además, la administración de calcio junto con la cría de zánganos permite reducir la dosificación de los compuestos de calcio, para evitar la litogénesis en los riñones y otros efectos negativos de las preparaciones de calcio (por ejemplo, trastornos digestivos).

La proporción del compuesto de calcio y la cría de zánganos varía dentro de un amplio intervalo. La amplitud del intervalo está determinada por parámetros individuales: edad, género, estado de salud y otros factores.

Se sabe que el límite superior de aceptación para la administración de calcio es de 1000-1500 mg por día. Debido a la administración combinada de la cría de zánganos y el compuesto de calcio la dosificación diaria de calcio puede reducirse, dado que la biodisponibilidad (asimilación) del calcio mejora y se previene la reabsorción ósea (agotamiento del calcio).

Basándose en lo anterior, el consumo máximo de calcio es de 600 mg.

El consumo mínimo de calcio está determinado por la necesidad corporal mínima de que el calcio ionizado sea de 200 mg.

El consumo máximo de cría de zánganos está determinado por la conveniencia de uso y es de 1000 mg.

El consumo mínimo de cría de zánganos es de 40 mg (véase el documento RU 2233666 C1, 10.08.2004) y está determinado por la actividad farmacológica.

Por lo tanto, el intervalo de administración de los componentes que forman parte del complemento alimenticio biológicamente activo de la invención es el siguiente:

cría de zánganos: 40 a 1000 mg o del 6,25 % al 83,33 %;
calcio: 200 a 600 mg o del 16,67 % al 93,75 %.

Por lo tanto, la administración combinada de cría de zánganos y el compuesto de calcio en el complemento permite reducir significativamente el consumo diario máximo (superior) de calcio de 1500 mg a 600 mg, reduciendo de este modo los efectos secundarios negativos del calcio en el cuerpo humano y ampliando el grupo de personas que puedan usar preparaciones de calcio. Es necesaria una reducción del consumo diario máximo de calcio debido a que otra enfermedad, la hipercalcemia, se produce con frecuencia en casos en los que se administran preparaciones de calcio en dosis de 1000 a 1500 mg. Por lo tanto, de 1000 pacientes que recibían de forma continua preparaciones contra la osteoporosis, 86 tuvieron hipermineralización de 1 a 3 grados (Strukov V.I., Actual Problems of Osteoporosis, Penza, 2009, Rostra Publishers).

La proporción cuantitativa identificada anteriormente permite garantizar un ingreso óptimo de calcio para cada individuo y su asimilación más completa gracias a la cantidad de cría de zánganos de la invención, lo que proporciona un determinado contenido de grupos sulfhidrido de enzimas en el complemento, así como testosterona, progesterona, prolactina y estradiol. La cría de zánganos es rica en aminoácidos. Los aminoácidos, a su vez, actúan como transportadores de calcio a la célula (Strukov V.I., Actual Problems of Osteoporosis, Penza, 2009, Rostra Publishers). Para que el calcio sea asimilado, también se precisan las vitaminas A, C, E, D y elementos micronutrientes, tales como magnesio, cobre, zinc, fósforo. Todos ellos están presentes en la cría de zánganos.

Como resultado, el tejido óseo asimila completamente todo el calcio que se administra. Se ha descubierto, sorprendentemente, que una determinada cantidad de grupos sulfhidrido de enzimas en la cría de zánganos, de vitaminas D y E, proporciona una retención de calcio en el tejido óseo durante un tiempo prolongado, de forma que el proceso de su agotamiento se ralentiza. Además, se explica un período prolongado de densidad de tejido óseo normal por un contenido suficientemente alto de fósforo en la cría de zánganos, el cual ingresa al cuerpo en la cantidad especificada anteriormente, facilitando de este modo la asimilación del calcio.

Por lo tanto, el problema no solo de saturar el tejido óseo con calcio sino también de retenerlo en él durante mucho tiempo se resolvió por primera vez mediante el uso combinado de las preparaciones de calcio y la cría de zánganos en la proporción propuesta. El riesgo de fracturas se ha reducido considerablemente en comparación con las preparaciones de la técnica anterior, dado que un aumento del 5 % en la densidad mineral ósea conduce a una reducción del riesgo de fracturas del 35 %, y la actividad antiabsorbente adicional de la preparación de la invención reduce el riesgo de fracturas en otro 20 %.

Para preparar el complemento alimenticio biológicamente activo de la invención, se proporciona un compuesto de calcio en polvo, seleccionado de carbonato de calcio, citrato de calcio, gluconato de calcio, aspartato de calcio, fosfato de calcio, óxido de calcio limoneno, en una concentración del 16,67 % en peso al 93,75 % en peso, y se mezcla con cría de zánganos en una concentración del 6,25 % en peso al 83,33 % en peso, hasta formar una mezcla homogénea. Después, la mezcla resultante se comprime o encapsula. El complemento alimenticio biológicamente activo comprende un polvo homogéneo beis claro con una humedad del 1 al 3,5 %, que se somete a la formación de comprimidos o encapsulación. Un comprimido o cápsula contiene 1 g de mezcla.

La cría de zánganos para la preparación del complemento alimenticio biológicamente activo se utiliza en forma de liofilizado. Para obtener un liofilizado, la cría larval de zánganos se homogeneiza utilizando un mezclador. El homogeneizado comprende un líquido espeso cremoso amarillo con un olor característico. El homogeneizado tiene un contenido de materia sólida que no supera el 22,5 %. El liofilizado se obtiene congelando el homogeneizado durante 2-3 horas a una temperatura de menos 35-40 °C, seguido de sublimación al vacío a una presión residual de 0,1-0,6 mm Hg durante 40-48 horas y llevando la temperatura a 25-30 °C al final de la liofilización. El liofilizado comprende un polvo cuyo color varía de beis a amarillo, con una alta higroscopicidad y un contenido de humedad residual del 1-3,5 %. En otras palabras, las condiciones de preparación del liofilizado son tales que la composición de materia sólida del homogeneizado de cría de zánganos puede conservarse sin cambios, excepto por el contenido de humedad.

A continuación se proporcionan los ejemplos de preparación del complemento alimenticio biológicamente activo.

55 **Ejemplo 1**

se proporcionaron 17 kg de gluconato de calcio en polvo y se mezclaron con 83 kg del liofilizado de cría de zánganos. El mezclador se agitó hasta homogeneidad y el producto resultante se encapsuló.

60 **Ejemplo 2**

se proporcionaron 90 kg de carbonato de calcio en polvo y se mezclaron con 10 kg del liofilizado de cría de zánganos. El mezclador se agitó hasta homogeneidad y después se comprimó.

65 Para la prevención de la osteoporosis, se administró una cápsula del complemento alimenticio biológicamente activo 3 veces al día durante un mes, de forma separada de las comidas. Se debe proporcionar un descanso de un mes en

la administración. El valor de calcio sérico no se reduce durante este período. En otras palabras, el contenido de calcio se mantiene en un nivel normal.

El efecto técnico anterior se demuestra a través de los siguientes ejemplos.

5

Ejemplo 1

10 Sujeto humano, mujer, nacida en 1959. La densidad mineral ósea de T -1,4 se midió en el antebrazo distal mediante el aparato densitométrico DXT-200 disponible en Osteometr. Se diagnosticó osteopenia y se administró 1 g de gluconato de calcio 3 veces al día. Se realizó un ciclo de seis meses de medicación preventiva. Después de seis meses, al volver a realizar el análisis, se midió una densidad ósea reducida de T -1,6. Es decir, la densidad mineral ósea (DMO) se hizo menor. Después de un descanso de un mes en la administración, el valor de calcio sérico estuvo por debajo del valor normal.

15 Para una referencia:

valor normal de DMO - los valores del criterio T con una desviación típica de +1 a -1 del valor máximo de masa ósea;
Osteopenia de 1º grado - DMO de -1 a -1,5;
Osteopenia de 2º grado - DMO de -1,5 a -2;
20 Osteopenia de 3º grado - DMO de -2 a -2,5;
Osteoporosis de 1º grado - DMO de -2,5 y menos sin fracturas;
Osteoporosis de 2º grado - DMO de -2,5 y menos con fracturas óseas osteoporóticas.

25 La escala T de densitometría presenta el número de desviaciones típicas hacia arriba y hacia abajo de un valor de masa ósea promedio. El criterio T disminuye en paralelo con una reducción gradual de la masa ósea con el aumento de los años y se utiliza para evaluar la DMO en adultos.

Ejemplo 2

30 Al mismo sujeto humano mujer con osteopenia diagnosticada y densidad mineral ósea de T-1,6, se le administró una cápsula del complemento alimenticio biológicamente activo 3 veces al día. Se llevó a cabo un ciclo de medicación preventiva de seis meses siguiendo el patrón de administración de un mes/descanso de un mes. La densidad mineral ósea aumentó a T -1,2. El valor de calcio sérico se normalizó. No se observó una reducción del valor del calcio sérico al volver a realizar el análisis tres meses después.

35

Por lo tanto, además de mantener el nivel normal de testosterona y de compensar la deficiencia de calcio en el cuerpo, el complemento alimenticio biológicamente activo de la invención también facilita una asimilación más eficaz de calcio y la retención del mismo en el tejido óseo durante mucho tiempo (es decir, tiene una actividad prolongada) y, de este modo, es una excelente preparación para la prevención de la osteoporosis.

40

REIVINDICACIONES

1. Un complemento alimenticio biológicamente activo en forma de polvo, de comprimido o encapsulado para su uso en la prevención de la osteoporosis, que comprende administrar en una dosificación diaria

5

- un compuesto de calcio con un contenido de 200 a 600 mg de calcio ionizado seleccionado de:

carbonato de calcio,

citrato de calcio,

gluconato de calcio,

10

aspartato de calcio,

fosfato de calcio, óxido de calcio limoneno;

- cría de zánganos: 40 a 1000 mg.