



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior
Instituto Nacional de Propriedade Industrial

(21) PI0708061-1 A2



* B R P I 0 7 0 8 0 6 1 A 2 *

(22) Data de Depósito: 13/02/2007
(43) Data da Publicação: 17/05/2011
(RPI 2106)

(51) Int.Cl.:
A61D 9/00
A23L 1/304
A23L 2/52
A61K 33/06
A61K 33/10
A61K 33/14
A61K 47/12

(54) Título: AGENTE ACELERADOR DA ABSORÇÃO DE CÁLCIO

(30) Prioridade Unionista: 17/02/2006 JP 2006-041158,
17/02/2006 US 60/774,374

(73) Titular(es): VERITRON LIMITED

(72) Inventor(es): Atsushi Kawase, HIDEAKI MATSUDA, Masahiro Iwaki(86) Pedido Internacional: PCT JP2007052906 de 13/02/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/094486de 23/08/2007

(57) Resumo: AGENTE ACELERADOR DA ABSORÇÃO DE CÁLCIO. A presente invenção refere-se a um agente acelerador para absorção de cálcio compreendendo Goma Arábica, a qual está diariamente disponível enquanto tomando simultaneamente fibra dietética.

P10708061-1

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "AGENTE ACELERADOR DA ABSORÇÃO DE CÁLCIO".

Descrição da Invenção

Campo Técnico

5 A presente invenção refere-se a um agente para promover a absorção de cálcio.

Antecedentes da Técnica

Um nível de cálcio dentro do corpo vivo é constantemente mantido equilibrando entre absorção e excreção do trato gastrointestinal, e reabsorção e excreção tubular renal, respectivamente. Conseqüentemente, a deficiência de cálcio é um dos sintomas de falência renal crônica. Além disso, freqüentemente é vista deficiência de cálcio uma vez que não é fácil encontrar vários alimentos contendo muito cálcio, e uma eficiência da absorção não é suficiente em muitos casos. A deficiência de cálcio é responsável por ossos frágeis e pode causar osteoporose e osteomalácia, e portanto se espera estabelecer um método para melhorar uma eficiência da absorção de cálcio pelo intestino delgado e/ou absorção óssea de cálcio.

Como a manutenção de um cálcio sanguíneo balanceado é essencial para boa função cardíaca, a deficiência de cálcio também tem sido ligada a distúrbios cardiovasculares tais como aterosclerose, doença da artéria coronária, doença cardíaca isquêmica, hiperlipidemia e hipertensão. Também foi visto que o cálcio reduz os níveis de colesterol.

Outras condições as quais podem se beneficiar de aprimorada absorção de cálcio são , colite ulcerativa, gengivite ou placa dental, e defeitos do aprendizado tais como demência de Alzheimer ou senil.

Goma arábica é uma exsudação gomosa obtida dos caules e/ou galho de Acácia senegal (Leguminosae) ou outra espécie Acácia (Leguminosae). O principal componente da GA é ácido arábico (79 a 81%), o qual existe como sais de Ca, Mg e/ou K. A hidrólise ácida da GA produz L-arabinose, D-galactose, L-ramnose, e ácido D-glucurônico. Além disso, traços de hidrolase e oxidase estão presentes, junto com uma pequena quantidade de mineral e proteínas em GA.

Deste a era do antigo Egito, a goma arábica tem sido usada como um medicamento popular para o tratamento de doença periodontal e piorréia alveolar (tratando um sangramento das gengivas, removendo úlceras nas gengivas, ou estimulando um crescimento dos dentes); distúrbios pulmonares e distúrbios hepáticos.

Atualmente, a goma arábica é usada como um emulsificante com flavorizante para manter a homogeneidade de ingredientes de sucos e sorvetes, um aditivo alimentar para manter uma forma de doces e estabilizantes de medicamentos para comprimir comprimidos ou prevenir a desproporção dos ingredientes em uma formulação líquida.

Goma arábica é uma fibra dietética, a qual é difícil de digerir por enzimas digestivas, e é conhecida de modo geral para prevenir a absorção de cálcio pelo trato gastrointestinal. Tokkyo Kokai H09-67257(1997) descreve uma tentativa para proporcionar um efeito estimulador sobre a absorção mineral para quitina reduzindo seu peso molecular, uma vez que quitina com um maior peso molecular, evita a absorção de minerais tais como cálcio, magnésio e similares. Além disso é proposto um método para melhorar a absorção de cálcio adicionando lactose e álcool de açúcar a fibra dietética (Tokkyo Kokai 2002-142721).

Com respeito à goma arábica, foi descrito um efeito acelerador sobre a absorção de água e íon sódio pelo intestino delgado, mas não foi reportado um efeito acelerador da absorção de cálcio pelo intestino delgado ou absorção óssea.

Descrição da Invenção

Acredita-se que a fibra dietética seja um dos nutrientes mais importantes, uma vez que previne um rápido aumento da glicose sanguínea depois de uma refeição controlando um índice de captação de glicose pelo trato gastrointestinal, e evita constipação com a excreção associada de substâncias nocivas no intestino.

A presente invenção proporciona um agente acelerador da absorção de cálcio, o qual pode ser tomado diariamente, opcionalmente com uma fibra dietética, para evitar uma deficiência de cálcio. Os inventores des-

cobriram inesperadamente um efeito acelerador da goma arábica sobre a absorção de cálcio pelo trato gastrointestinal.

De acordo com um primeiro aspecto da presente invenção, é proporcionado um agente acelerador da absorção de cálcio compreendendo

5 Goma Arábica.

De acordo com um segundo aspecto da presente invenção, há um alimento enriquecido com cálcio compreendendo um agente de cálcio e o agente acelerador conforme definido acima.

De acordo com um terceiro aspecto da presente invenção, há o
10 uso do agente acelerador conforme definido acima, na fabricação de um alimento enriquecido com cálcio.

De acordo com um quatro aspecto da presente invenção, uma composição compreende Goma Arábica e um agente de cálcio, como uma preparação combinada para uso simultâneo, separado ou seqüencial em
15 terapia.

De acordo com um quinto aspecto da presente invenção, há o uso de Goma Arábica na fabricação de um medicamento para o tratamento ou a prevenção de uma doença associada com uma deficiência de cálcio.

De acordo com um sexto aspecto da presente invenção, há o
20 uso de um agente acelerador conforme definido acima, para a fabricação de um medicamento para o tratamento ou a prevenção de falência renal crônica, ou uma deficiência de cálcio associada com falência renal crônica.

De acordo com um sétimo aspecto da presente invenção, há o uso de um agente acelerador conforme definido acima, na fabricação de um
25 medicamento para o tratamento ou a prevenção de distúrbio cardiovascular, incluindo um ou mais de aterosclerose, doença da artéria coronária, doença cardíaca isquêmica, hiperlipidemia e hipertensão.

De acordo com um oitavo aspecto da presente invenção, há o uso de um agente acelerador conforme definido acima, na fabricação de um
30 medicamento para o tratamento ou a redução de colesterol em um sujeito hipercolesterolêmico.

De acordo com um nono aspecto da presente invenção, há o

uso de um agente acelerador conforme definido acima, na fabricação de um medicamento para o tratamento ou a prevenção de malária.

De acordo com um décimo aspecto da presente invenção, há o uso de um agente acelerador conforme definido acima, na fabricação de um medicamento para o tratamento ou a prevenção de colite ulcerativa.

De acordo com um décimo primeiro aspecto da presente invenção, há o uso de um agente acelerador conforme definido acima, na fabricação de um medicamento para o tratamento ou a prevenção de gingivite ou placa dental.

10 De acordo com um décimo segundo aspecto da presente invenção, há o uso de um agente acelerador conforme definido acima, na fabricação de um medicamento para o tratamento ou a prevenção de defeitos do aprendizado tais como doença de Alzheimer ou demência senile.

15 A deficiência de cálcio é responsável por ossos frágeis e pode causar osteoporose e osteomalacia. A presente invenção torna possível melhorar a eficiência da absorção de cálcio pelo intestino delgado e/ou absorção óssea de cálcio e evitar as doenças acima, enquanto tomando simultaneamente fibra dietética a qual é um dos nutrientes importantes. Portanto, a presente invenção também é Goma Arábica para a fabricação de um medicamento para o tratamento ou a prevenção de osteoporose e/ou osteomalacia. O medicamento também pode incluir um suplemento / agente de cálcio.

Breve Descrição dos Desenhos

A figura 1 mostra proporções do teor de cálcio remanescente na solução de perfusão recuperada. Solução para perfusão contendo cálcio (1 mg/mL) ou cálcio e goma arábica (7,5%) foi escoada através do trato e cada amostra de 500 µL foi recuperada em intervalos de 10, 20, 30, 40, 50 e 60 min depois do início da perfusão.

30 A figura 2 mostra a excreção urinária total de cálcio por três dias. Água contendo cálcio, GA ou cálcio + GA foi administrada a ratos e os resultados foram expressados por +Ca, +GA e +[Ca + GA], respectivamente.

A figura 3 mostra os efeitos de cálcio e/ou GA alimentar sobre o aumento do peso corporal em ratos. "Controle" e "livre de Ca" significa pe-

sos corporais do grupo alimentado com uma dieta normal e uma dieta deficiente de cálcio respectivamente.

A figura 4 motra os efeitos de cálcio e/ou GA alimentar sobre a dureza do fêmur em ratos. "Controle" e "livre de Ca" são os mesmos conforme descrito acima.

A figura 5 mostra os efeitos de cálcio e/ou GA alimentar sobre o conteúdo de Ca, Zn, Mg e P do fêmur em ratos. "Controle" e "livre de Ca" são os mesmos conforme descrito acima.

A figura 6 mostra os efeitos de cálcio e/ou GA alimentar sobre a fosfatase alcalina no sangue de ratos. "Controle" e "livre de Ca" são os mesmos conforme descrito acima.

Melhor Modo para Realizar a Invenção

Como a goma hidrossolúvel nesta invenção, uma exsudação gomosa dos caules e/ou galho da espécie Acácia (Leguminosae) tal como Acácia Senegal e Acácia seyal pode ser usada em sua forma intacta. Do ponto de vista de fácil disponibilidade e fácil formulação, são preferenciais o pó seco da referida goma e/ou o extrato da referida goma.

O solvente de extração preferencial é água. O extrato aquoso pode ser usado de qualquer forma, ou depois de concentração, diluição e/ou purificação.

O pó seco e/ou o extrato pode ser purificado por meio de cromatografia de coluna.

O agente acelerador da presente invenção pode ser usado misturando este com um alimento contendo cálcio, por exemplo, um produto de leiteria tal como leite, iogurte, queijo e similar, e adicionando um agente de cálcio em um caso de alimento deficiente de cálcio ou não contendo cálcio. O agente de cálcio usado em similar caso inclui, mas não está limitado a, um aditivo alimentar, compreendendo um sal de cálcio tal como carbonato de cálcio, lactato de cálcio, gluconato de cálcio, acetato de cálcio, citrato de cálcio, fosfato de cálcio, cloreto de cálcio e hidróxido de cálcio; e produtos naturais tais como farinha de conchas, pó de coral, casca de ovo, leite, pó de osso de vaca.

De modo a compensar a falta de cálcio, o agente acelerador da presente invenção pode ser usado misturando este com vários alimentos e bebidas (alimentos enriquecidos com cálcio) bem como combinando este com um agente de cálcio descrito acima. O alimento enriquecido com cálcio 5 inclui, não está limitado a, bebidas carbonadas, suco de frutas, bebidas fermentadas, bebidas lácteas tais como leite; sobremesas congeladas tais como sorvete, leite gelado; produtos de leiteria tais como iogurte, queijo; carnes para lanche tais como presunto, salsicha; produtos de pasta de peixe; pão panqueca, prato pronto, creme caramel, sopa e similares.

10 Caso necessário, uma quantidade apropriada de adoçante tal como açúcar, mel, glicerina e aspartame, tempero tal como alho e gengibre, perfume tal como flavorizante de frutas, antioxidante tal como sal dissódico de diamina de etileno e tiossulfato de sódio, aminoácido tal como leucina, metionina, lisina, e taurina, e vitamina tal como vitamina A, vitamina B, vitamina C, vitamina D, vitamina E, e nicotinamida, pode ser adicionada à formulação de bebida referida.

20 Suco natural tal como suco de laranja, suco de toranja e suco de legumes (couve, folhas jovens ou cevada), e/ou o extrato de fármaco bruto tal como Ginseng e chifre de cervo jovem (Young Deer Horn) também podem ser adicionados à formulação de bebida referida para administração oral.

25 O agente acelerador da presente invenção também está disponível para animais diferentes de humanos, e pode ser usado como uma ração para animal de estimação tal como ração para cães ou ração para gatos, e alimento animal.

Conforme descrito acima, o agente acelerador da presente invenção pode ser tomado por via oral sozinho ou junto com outros alimentos ou bebidas. A quantidade do agente a ser tomado depende da formulação de cada alimento ou bebida; e do sexo, idade e peso corporal de uma pessoa tomando o agente, mas geralmente 1 a 100 g/dia, preferencialmente 10 a 50 g/dia, e mais preferencialmente 10 a 20 g/dia. O agente pode ser tomado em várias formulações, depois de ser dissolvido ou suspenso em água

fria, água quente ou álcool.

Exemplos

O efeito da goma arábica sobre a absorção de cálcio pelo trato intestinal foi testado de acordo com os seguintes métodos.

5 Em cada teste, foram usados goma arábica purificada obtida da SANKYO Foods Industry Corp. e L-lactato de cálcio (Sigma), o último era conhecido por ter alta solubilidade (9600 mg/100 g de H₂O) e nenhum efeito sobre o sabor do alimento. Ratos machos Wistar pesando 200 a 250 g, e cerca de 120 g especialmente no experimento de estudar a absorção óssea de cálcio (Exemplo de Teste 3), foram usados como um animal experimental.

10

Exemplo de Teste 1 – Estudo da eficiência da absorção pelo intestino delgado usando um método de perfusão (in situ)

1. Método

15 A cavidade abdominal do rato anestesiado com pentobarbital (50 mg/mL/kg, i.p.) foi aberta e um tubo de silício foi inserido dentro do duodeno e no apêndice. Uma solução de perfusão contendo cálcio (1 mg/mL), ou cálcio e GA (7,5%) foi escoada através do trato intestinal, a solução em perfusão foi registrada durante o tempo, e o conteúdo de cálcio foi testado.

20 2. Resultado

O resultado é mostrado na figura 1. Foi sugerido que GA aumentou a eficiência da absorção de cálcio pelo intestino delgado.

Exemplo de Teste 2 – Efeitos sobre a Excreção Urinária

Geralmente, as concentrações de cálcio no sangue são consistentemente mantidas por homeostase biogênica e é difícil utilizar esta como um índice da absorção de cálcio. Por conseguinte, a excreção urinária de cálcio foi testado ao invés desta.

1. Método

Os ratos foram mantidos em uma gaiola metabólica e 40 mL de água contendo cálcio (Ca), Goma Arábica (GA), ou Ca e GA (Ca + GA) foi administrado por três dias. Além disso, eles foram alimentados com uma dieta deficiente de cálcio de modo a eliminar um efeito do cálcio contido na

dieta normal. Depois de recuperar urina, a concentração urinária de cálcio e o volume de urina foram medidos.

2. Resultados

O resultado foi mostrado na figura 2. Urina foi recuperada por 5 três dias usando uma gaiola metabólica e a excreção urinária de cálcio foi testada. A excreção urinária de cálcio não estava aumentada nos grupos tratado com Ca e tratado com GA, ao passo que a excreção urinária nos grupos tratados com (Ca + GA) foi significativamente aumentada. Por conseguinte, também foi sugerido *in vivo* que a captação de GA aumentou a 10 eficiência da absorção de cálcio.

Exemplo de Teste 3 Efeitos sobre a absorção óssea de cálcio

Em seguida, foi estudado se o efeito acelerador de GA sobre a absorção de cálcio atinge a absorção óssea, e previne a redução do teor de cálcio no osso, usando ratos alimentados com uma dieta deficiente de cálcio.

1. Método

Cálcio (grupo tratado com Ca), ou cálcio e GA (grupo tratado com [Ca + GA]) foram administrados por via oral a ratos por 30 dias com uma quantidade de 1 mg(ca)/dia, e foram observadas alterações da dureza e do teor de mineral (Ca, Mg, P, Zn) do fêmur, ou fosfatase alcalina no sangue. Os ratos foram alimentados com uma dieta deficiente de cálcio de modo a eliminar um efeito do cálcio contido na dieta normal.

2. Resultados

Os resultados foram mostrados nas figuras 3 a 6.

O grupo tratado com [Ca + GA] apresentou um aumento do peso corporal quando os pesos corporais 30 dias depois da administração foram comparados com os do início (figura 3). A dureza do fêmur medida 30 dias depois do início da administração demonstrou a tendência para aumentar a dureza no osso do grupo tratado com [Ca + GA] comparado com o grupo tratado com Ca ou o grupo controle.

Além disso, os conteúdos de vários minerais, isto é, Ca, Zn, Mg e P em osso foram medidos, e a redução dos conteúdos de Ca, Mg e P em osso do grupo tratado com [CA + GA] foi significativamente reduzida. Fosfa-

tase alcalina (ALP) é uma enzima para acelerar a absorção óssea de cálcio e conhecida por estar aumentada no sangue quando o conteúdo de cálcio no osso é reduzido, e também neste experimento a elevação da fosfatase alcalina no sangue foi observada no grupo tratado com Ca. No entanto, a 5 coadministração de GA mostrou uma tendência para reduzir a elevação da fosfatase alcalina comparada com o grupo tratado com Ca.

Estes resultados experimentais mostraram que a coadministração de Ca e GA melhoraram a eficiência da absorção de cálcio pelo intestino delgado, e administração de longo termo reduziu a redução do teor de cálcio 10 em osso. Portanto, foi sugerido um novo uso de GA para um agente acelerador de absorção óssea.

Preparação de um Agente de Bebida

A GA (10 g) é dispersada em água quente (40°C, 30 mL) com agitação. Depois de esfriar a mistura até 25°C, vitamina B1 (10 mg), vitamina 15 B6 (10 mg), cafeína (50 mg), açúcar (5 g), mel (5 g), ácido cítrico (400 mg), citrato de sódio (50 mg) e benzoato de sódio (35 mg) são adicionados com agitação. O valor do pH da mistura resultante é ajustado para 6,0 por adição de ácido láctico e/ou hidróxido de sódio a 0,1 N. Em seguida o volume total da solução resultante é ajustado para 5 ml pela adição de água.

20 A goma arábica usada neste Exemplo é purificada como se segue: GA obtida da Acácia Senegal no Sudan é pulverizada e dissolvida em água. Em seguida a solução resultante é filtrada e o filtrado é secado por pulverização para dar a goma arábica referida.

Aplicabilidade Industrial

25 Agente acelerador da absorção de cálcio proporcionado pela presente invenção pode ser usado em um campo de alimento enriquecido com cálcio, por exemplo, misturando com vários alimentos e bebidas bem como combinando sozinho com um agente de cálcio.

REIVINDICAÇÕES

1. Agente acelerador da absorção de cálcio compreendendo Goma Arábica.
2. Alimento enriquecido com cálcio compreendendo um agente de cálcio e o agente acelerador como definido na reivindicação 1.
- 5 3. Uso do agente acelerador como definido na reivindicação 1 na fabricação de um alimento enriquecido com cálcio.
4. Composição compreendendo Goma Arábica e um agente de cálcio, como uma preparação combinada para uso simultâneo, separado ou 10 seqüencial em terapia.
5. Composição de acordo com a reivindicação 4, em que a terapia é na prevenção ou tratamento de uma doença associada com deficiência de cálcio.
6. Composição de acordo com a reivindicação 5, em que a doença 15 é osteoporose ou osteomalacia.
7. Uso de Goma Arábica na fabricação de um medicamento para o tratamento ou a prevenção de uma doença associada com deficiência de cálcio.
8. Uso de acordo com a reivindicação 7, em que o medicamento 20 adicionalmente compreende um agente de cálcio.
9. Uso de acordo com a reivindicação 7 ou 8, em que a doença é osteoporose ou osteomalacia.
10. Uso do agente acelerador como definido na reivindicação 1 na fabricação de um medicamento para o tratamento ou a prevenção de falência renal crônica, ou uma deficiência de cálcio associada com falência 25 renal crônica.
11. Uso do agente acelerador como definido na reivindicação 1 na fabricação de um medicamento para o tratamento ou a prevenção de distúrbios cardiovasculares incluindo aterosclerose, doença da artéria coronária, doença cardíaca isquêmica, hiperlipidemia e hipertensão. 30
12. Uso do agente acelerador de acordo com a reivindicação 1 na fabricação de um medicamento para o tratamento ou a redução do colesterol.

terol em um sujeito hipercolesterolêmico.

13. Uso do agente acelerador de acordo com a reivindicação 1 na fabricação de um medicamento para o tratamento ou a prevenção de malária.

5 14. Uso do agente acelerador de acordo com a reivindicação 1 na fabricação para o tratamento ou a prevenção de colite ulcerativa.

15. Uso do agente acelerador de acordo com a reivindicação 1 na fabricação de um medicamento para o tratamento ou a prevenção de gengivite ou placa dental.

10 16. Uso do agente acelerador de acordo com a reivindicação 1 na fabricação de um medicamento para o tratamento ou a prevenção de defeitos do aprendizado incluindo doença de Alzheimer ou demência senil.

15 17. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 a 16, em que o medicamento adicionalmente compreende um agente de cálculo.

FIG 1

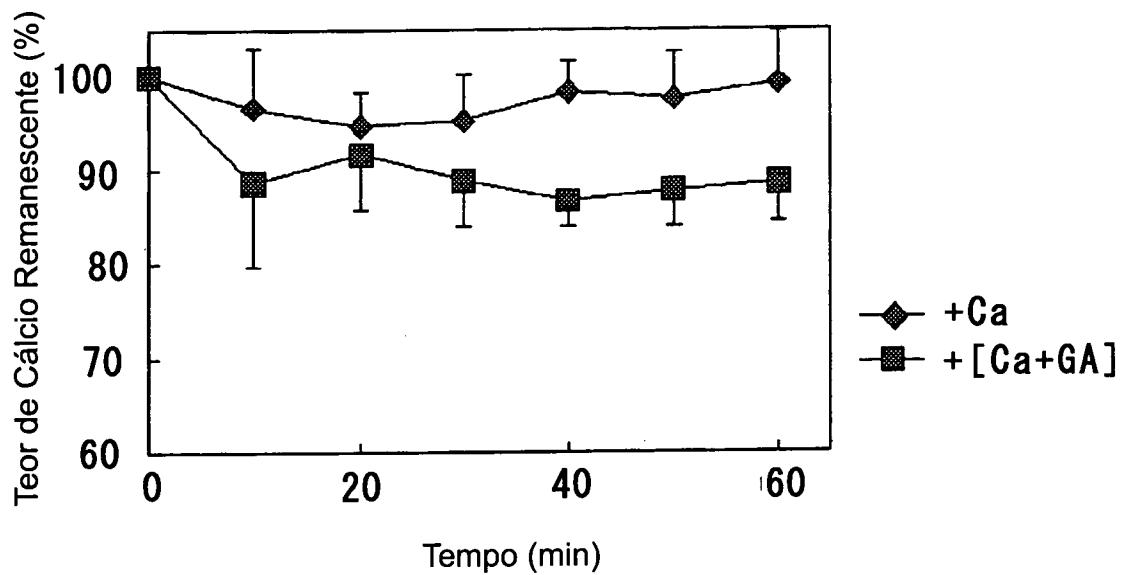


FIG 2

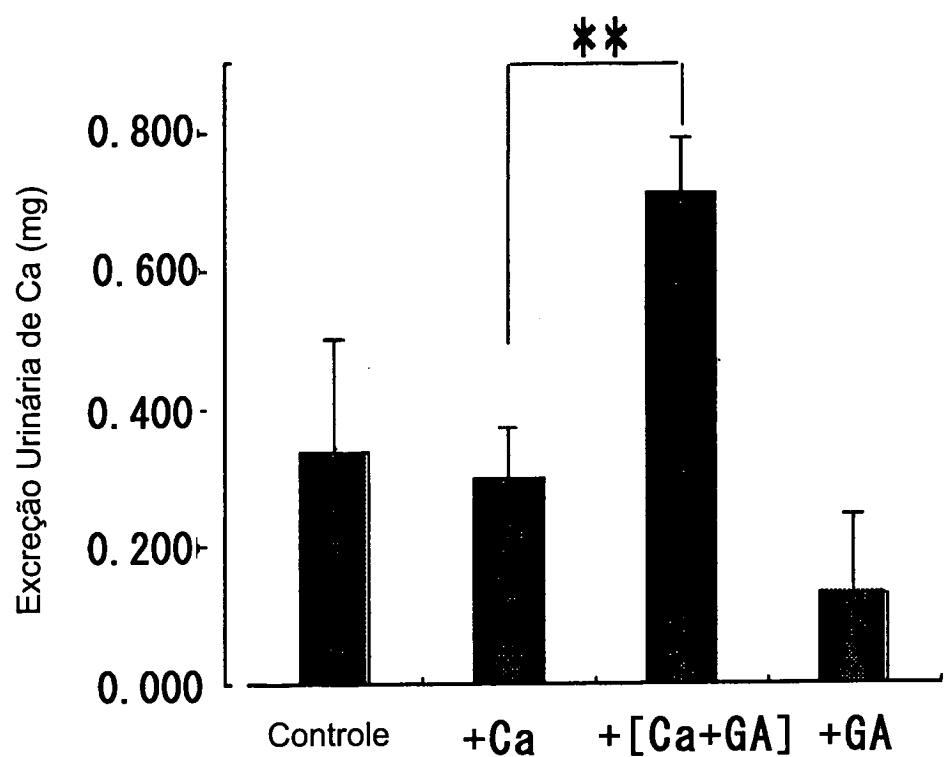


FIG 3

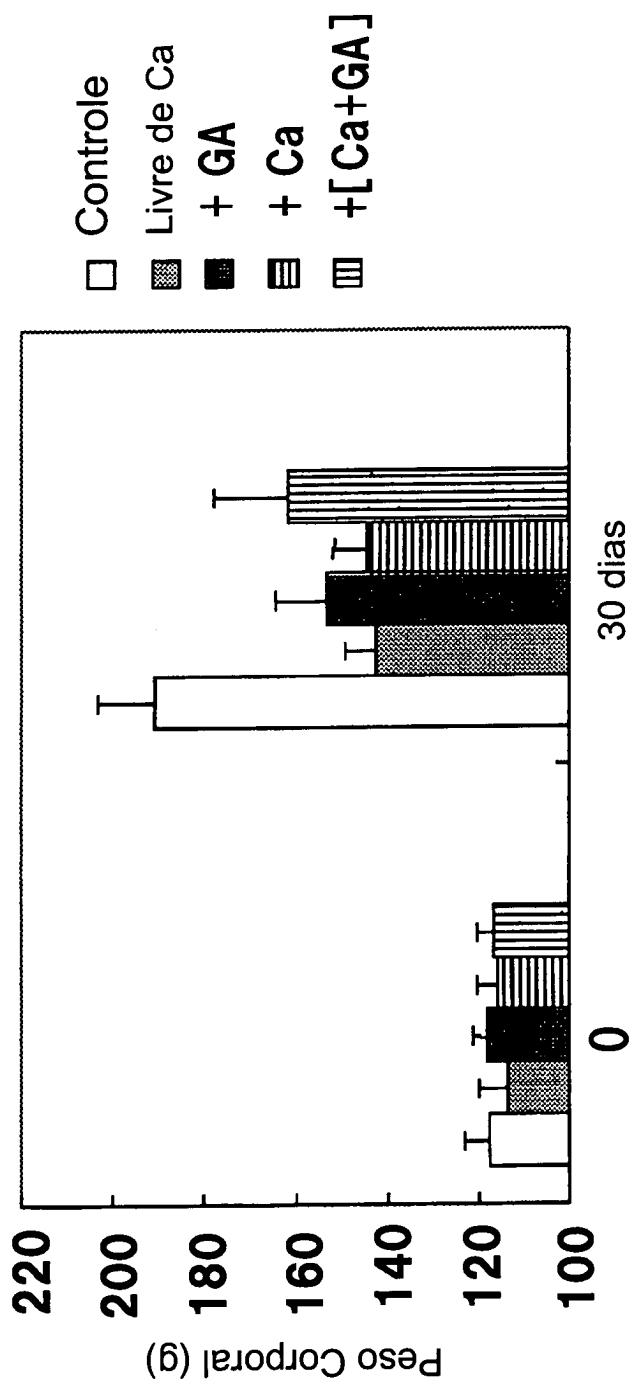


FIG 5

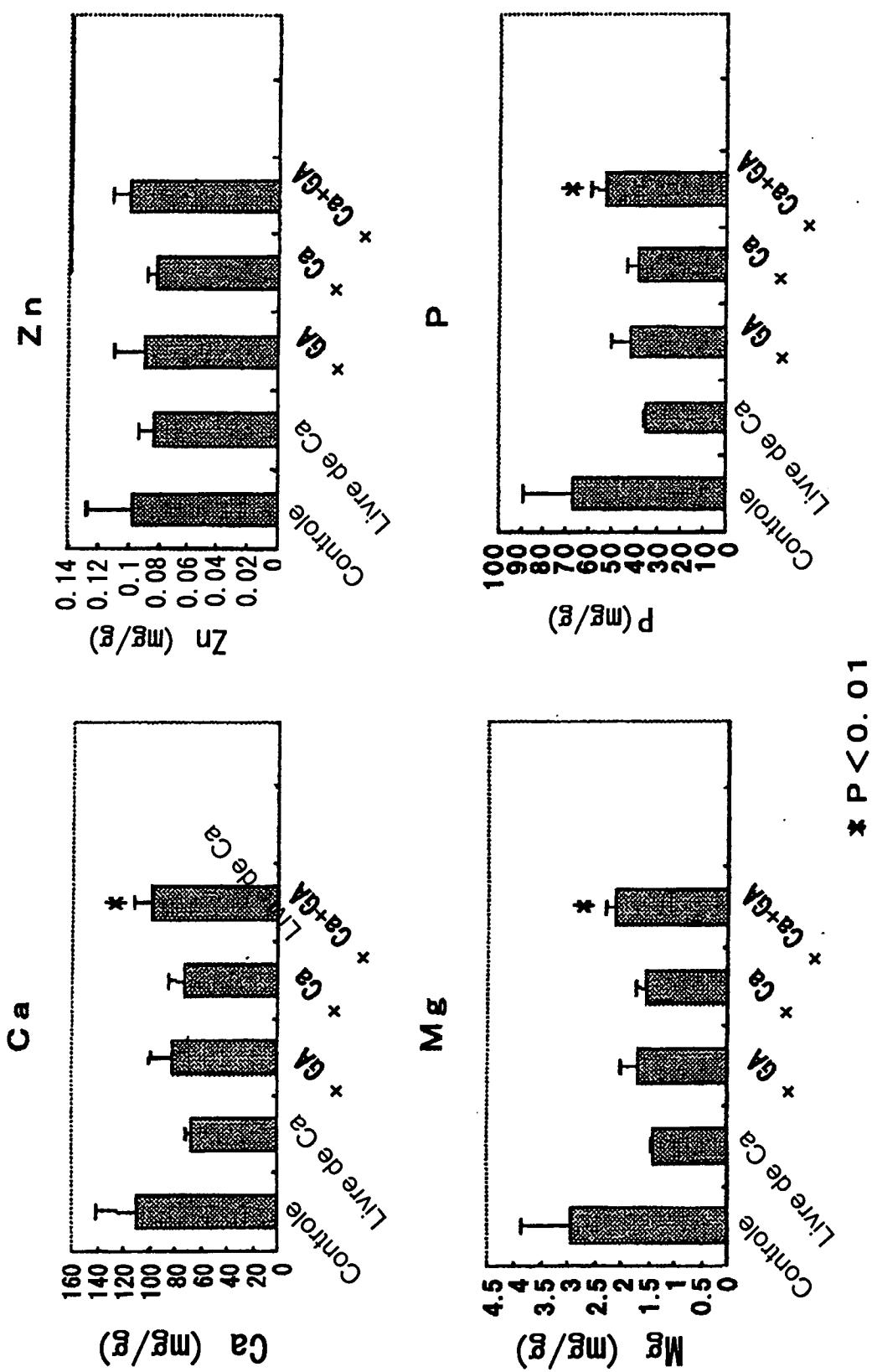


FIG 4

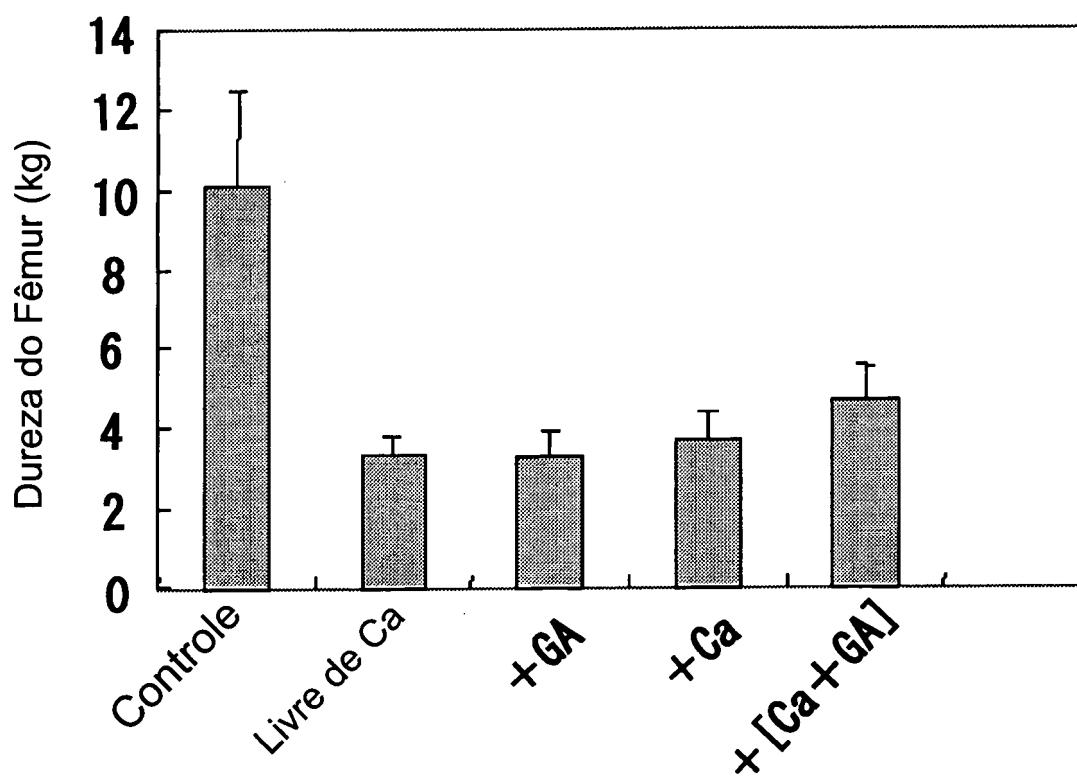
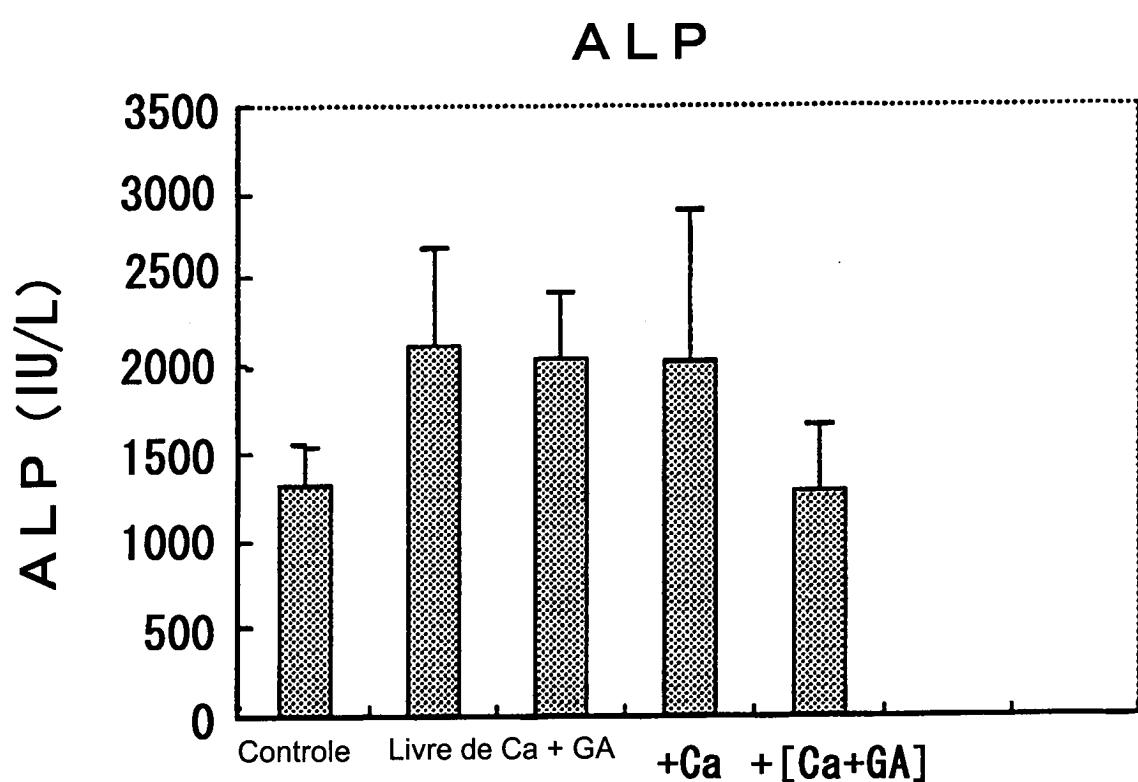


FIG 6



A0708061-1

RESUMO

Patente de Invenção: "**AGENTE ACELERADOR DA ABSORÇÃO DE CÁLCIO**".

A presente invenção refere-se a um agente acelerador para absorção de cálcio compreendendo Goma Arábica, a qual está diariamente disponível enquanto tomado simultaneamente fibra dietética.