



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 279 995**

(51) Int. Cl.:
A61K 31/35 (2006.01)
A61P 15/12 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **04012697 .1**
(86) Fecha de presentación : **28.05.2004**
(87) Número de publicación de la solicitud: **1481676**
(87) Fecha de publicación de la solicitud: **01.12.2004**

(54) Título: **Fitoestrógenos y probióticos para la salud de la mujer.**

(30) Prioridad: **30.05.2003 US 448405**

(73) Titular/es: **ROTTAPHARM S.p.A.**
Galleria Unione 5
20122 Milano, IT

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.09.2007

(72) Inventor/es: **Senin, Paolo;**
Setnikar, Ivo y
Rovati, Luigi Angelo

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.09.2007

(74) Agente: **Justo Vázquez, Jorge Miguel de**

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

Fitoestrógenos y probióticos para la salud de la mujer.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a nuevas composiciones para ser administradas por vía oral en forma de comprimidos, cápsulas o polvos para suspensión para ser usada en el momento de la preparación, destinadas a aumentar la salud ósea y en bienestar general en mujeres climatórias y menopáusicas.

10 **Antecedentes de la invención**

La osteoporosis postmenopáusica debida a la deficiencia de hormonas de los ovarios es la causa más común de pérdida ósea en mujeres. El trastorno es prevenido mediante la administración de hormonas estrógenas exógenas, es decir mediante una terapia apropiada de reposición de hormonas (HRT). Las hormonas estrógenas sintéticas usadas para estos fines son fármacos potentes, y sin no son apropiadamente usadas, pueden estar asociadas con efectos secundarios, especialmente por una administración a largo plazo.

La incidencia de fracturas atribuibles a la osteoporosis es inferior en Asia que en los países occidentales. Esta diferencia ha sido atribuida al uso intensivo de los alimentos basados en soja [1] y, en particular, a algunas isoflavonas que están presentes en las semillas de soja. De hecho, la eficacia de las isoflavonas de soja (SI) sobre el trofismo de los huesos en la post-menopausia fue demostrada en diversos estudios clínicos [2, 3, 4, 5] y está basada en estudios en ratas ovariectomizadas [6].

Las semillas de soja contienen principalmente dos isoflavonas, genistina y daizina. La genistina (P.M. 432,22) es el β -glucósido de genisteína (P.M. 270,24). La daidzina (P.M. 416,23) es el β -glucósido de daidzeína (P.M. 254,24). La genistina y la daidzina son moléculas relativamente grandes; son muy solubles en agua y altamente polares. Estas propiedades dificultan su absorción en el tracto gastrointestinal y, por lo tanto, la biodisponibilidad del resto estrógeno.

Para que sean absorbidas y se hagan biodisponibles, las SI deben ser hidrolizadas en aglicones, es decir, separadas del componente de glucósido [7]. Esto tiene lugar mediante la acción de enzimas especiales, las glicosidasas. Sin embargo, el tracto gastrointestinal humano y el de muchos mamíferos no segrega glicosidasas y, por lo tanto, las isoflavonas no pueden ser hidrolizadas para que se hagan biodisponibles. Inversamente, algunos microorganismos de la flora gastrointestinal y, en particular, algunas bacterias de ácido láctico, producen las glicosidasas requeridas para el procedimiento hidrolítico mencionado que es necesario para la absorción de las SI [8, 9]. Por lo tanto, la presencia de bacterias que producen glicosidasa en el tracto gastrointestinal es el requisito previo para la absorción y la eficacia de las SI.

La flora intestinal varía grandemente entre individuos y, incluso en el mismo sujeto, varía en función de la dieta, el clima, terapias con fármacos, enfermedades, etc. Por tanto, en muchos sujetos, la producción de glicosidasa por la flora intestinal puede ser escasa o incluso ausente, poniendo en peligro la absorción de las SI.

El documento EP-A-1186295 describe preparaciones farmacéuticas que comprenden extractos de soja con elevado contenido de isoflavonas junto con microorganismos probióticos, como las diversas cepas de *Lactobacillus*, con el fin de mejorar la metabolización de las isoflavonas.

La base de datos WPI, Sección Ch, semana 200299, Derwent Publications Ltd., Londres, Gran Bretaña, Clase d13, AN 2002-231337, XP 002293149 y JP 2001-333692 A (Yakult Honsha KK), 4 de diciembre de 2001, describe leche de semilla de soja que tiene un elevado contenido de isoflavonas y que ha sido fermentada con *Lactobacillus*.

De Boever, P. Wouters R., Verstraete W.: "Combined use of *Lactobacillus reuteri* and soygerm powder as food supplement", Letters in Applied Microbiology, vol. 33, No. 6, diciembre de 2001, páginas 420-424 XP 0002293148, informan que en el uso combinado de *lactobacillus reuteri* y polvo de germen de soja como complemento alimenticio, el procedimiento de formulación libera una cantidad sustancial de isoflavonas bioactivas, en las que la viabilidad de *Lactobacillus* es esencial para sus efectos probióticos.

Nettleton J. y otros, FASEB Journal 16(5): A1004, 22 de marzo de 2002, resumen n° 735.13 XP009035460, describen la administración de soja y probióticos a mujeres post-menopáusicas con y sin historial de cáncer de mama y llega a la conclusión de que algunas cápsulas de proteína de soja y probióticas no alteran las hormonas reproductoras.

Greany K. y otros, FASEB Journal 16(4):A610, 20 de marzo de 2002, resumen n° 467.6 XP009035458, describen la administración de cápsulas de soja y probióticas (*Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium longum*) a mujeres post-menopáusicas normocolesterolámicas y levemente hipercolesterolámicas e informa que las cápsulas probióticas no mejoran el efecto de disminución de colesterol de la proteína de soja.

Es un objeto de la presente invención proporcionar una composición para una administración oral, particularmente como un complemento dietético, para la mitigación, alivio y/o prevención de trastornos climactericos y post-menopausicos que afectan a mujeres en la pre-, peri- y post-menopausia, incluido el dismetabolismo de los huesos que provoca pérdida ósea y cambios estructurales con un aumento del riesgo de fracturas.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona una composición para el alivio y prevención de trastornos climactericos y postmenopausicos que comprende una cantidad efectiva de isoflavonas de soja y bacterias viables de ácido láctico, en que a la composición es proporcionada como formas de dosificación para una administración oral, y está caracterizada porque dichas bacterias de ácido láctico comprenden *Lactobacillus sporogenes* (*Bacillus coagulans*).

La composición incluye isoflavonas de soja con actividad estrógena y *Lactobacillus sporogenes* para producir glicosidasas en el intestino, destinadas a escindir los glucósidos de isoflavonas ingeridos en los aglicones que pueden ser absorbidos y asegurar en todos los sujetos la biodisponibilidad de las SI administradas.

La invención proporciona también el uso de la composición para preparar un medicamento o un complemento dietético para el alivio y prevención de trastornos climactericos y menopausicos, mediante la administración oral de una cantidad efectiva de la composición anteriormente mencionada a un individuo que lo necesita.

La composición puede comprender otras bacterias de ácido láctico además de *Lactobacillus sporogenes*. De hecho, las bacterias de ácido láctico son probióticos que proporcionan diversas ventajas, porque:

- Producen ácido láctico que acidifica el contenido intestinal, creando un estado adverso para el crecimiento de diversos microorganismo patógenos (Coli, Cadida, etc.) e, inversamente, creando condiciones favorables para la absorción de calcio, hierro y fósforo y de otros nutrientes.

- Mediante estos mecanismos, y a través de la disminución del pH resultante de la producción de ácido láctico, las bacterias de ácido láctico mejoran y equilibran la flora intestinal. Esto es muy útil, especialmente cuando la flora intestinal es deficiente o desequilibrada, como consecuencia de una dieta incorrecta, de tensiones climáticas o de trastornos o deficiencias digestivas. De hecho, estos estados provocan diarrea, estreñimiento, flatulencia, problemas digestivos, astenia y malestar debido a las toxinas producidas por la predominancia de la flora putrefactiva sobre la fermentadora.

- Las bacterias de ácido láctico producen proteasas lipasas que completan la digestión de proteínas y grasas y sustraen también estos nutrientes de los microorganismos de la flora intestinal que producen sustancias tóxicas, por ejemplo las derivadas de los procedimientos anaeróbicos de putrefacción.

- Las bacterias de ácido láctico producen vitamina K, un factor que es necesario para la coagulación de la sangre y, también diversas vitaminas del grupo B, requeridas para el metabolismo energético.

- Eliminan dismicrobiosmos intestinales, también porque producen sustancias antibacterianas especiales, las bacteriocinas, que impiden el crecimiento de la flora "mala".

- Además de ello, las bacterias de ácido láctico crecen y se multiplican en la pared intestinal, formando una barrera contra microorganismos patógenos, como *Candida albicans*, *Salmonellae*, *Escherichiae*, *Staphylococci*, *Clostridia*, etc., que producen toxinas y pueden provocar infecciones intestinales.

- Finalmente, las bacterias de ácido láctico estimulan las defensas inmunes del tracto gastrointestinal, ayudando a defender nuestro cuerpo contra infecciones y alérgenos tóxicos.

Para los fines de la invención, el *Lactobacillus sporogenes* (*Bacillus coagulans*), abreviado en lo sucesivo como Ls, opcionalmente en combinación con otras bacterias de ácido láctico, es usado porque las esporas de Ls son estables en condiciones medioambientales normales, no necesitan ser almacenadas en frigorífico y permanecen viables en las secreciones gástricas y biliares que destruyen la mayor parte de las demás bacterias de ácido láctico.

El Ls, en particular, produce mediante un procedimiento homofermentador ácido L-láctico, es decir, el isómero que entra en nuestras trayectorias metabólicas y es recomendado por la Organización Mundial de la Salud porque no crea una acidosis sistémica.

Para la producción de ácido láctico, el Ls utiliza los fragmentos sin digerir de azúcares, sustrayendo estos sustratos de otras especies perjudiciales para la flora intestinal, dificultando así su crecimiento y contribuyendo adicionalmente al bienestar general.

Por todas estas razones, las bacterias de ácido láctico, y en particular el Ls, son agentes prebióticos muy beneficiosos que, además de mejorar la biodisponibilidad de las SI, proporcionan varios beneficios para el bienestar general.

Un refuerzo adicional de la salud de los huesos puede ser conseguido añadiendo otros principios beneficiosos para los huesos y articulaciones. Uno de estos es cola de caballo (*Equisetum arvense*) que suministra sales orgánicas de ácido monosilícico, entidades solubles de silicio fácilmente absorbidas en el tracto gastrointestinal y, por lo tanto, fácilmente biodisponibles. El silicio, junto con el fósforo, fluoruro, magnesio y boro, está involucrado en los procedimientos de depósito de los cristales de hidroxiapatita en las fibrillas de colágeno, es decir, en las estructuras orgánicas en las que se constituye el componente mineral de los huesos. La cola de caballo contiene también equisetina, una sustancia con una suave acción diurética, útil para corregir la retención de agua que se produce a menudo durante la menopausia y que provoca el hinchamiento de las extremidades inferiores y un aumento del peso corporal. Es también aconsejable complementar el calcio (junto con la vitamina D para favorecer su absorción y depósito en el hueso) porque en la menopausia hay siempre una demanda aumentada de calcio.

Parte experimental

El objetivo de la parte experimental fue investigar la función de los diferentes ingredientes en la prevención de la pérdida ósea en ratas ovariectomizadas, un modelo bien conocido de osteoporosis post-menopáusica [6].

Brevemente, ratas Sprague-Dawley de 95 días de edad fueron ovariectomizadas bajo anestesia de equitesina a 3 ml/kg de peso corporal por vía intraperitoneal (equitesina es una mezcla de pentobarbital, etanol, cloral-hidrato, propilenglicol, sulfato de magnesio disuelto en agua). Los animales fueron divididos en 4 grupos de 8 animales cada uno. Un 5º grupo de 8 animales actuó simuladamente y se mantuvo como testigos no ovariectomizados. Las ratas tuvieron libre acceso a agua y fueron alimentadas *ad libitum* con una dieta Harlan para roedores enriquecida con carbonato de calcio (0,1 g/kg de dieta) y colecalciferol (1 µg/kg de dieta). Los SI y Ls fueron puestos en suspensión en hidroxipropilmetilcelulosa al 0,5% en agua, denominada en lo sucesivo VEHÍCULO, y fueron administrados diariamente con un tubo gástrico en una dosis de 10 ml/kg de peso corporal.

Los grupos fueron tratados como viene a continuación.

Grupo 1. Testigos no ovariectomizados, de actuación simulada: VEHÍCULO.

Grupo 2. Testigos ovariectomizados: VEHÍCULO.

Grupo 3. Ovariectomizado tratado con SI: genistina 0,5 mg/kg peso corporal + daidzina 0,5 mg/kg peso corporal.

Grupo 4. Ovariectomizado tratado con SI + Ls: genistina 0,5 mg/kg peso corporal + daidzina 0,5 mg/kg peso corporal + 8 millones de esporas de Ls por kg de peso corporal.

Grupo 5. Ovariectomizado tratado con SI + Ls + Equisetum: genistina 0,5 mg/kg peso corporal + daidzina 0,5 mg/kg peso corporal + 8 millones de esporas de Ls por kg de peso corporal + 1,5 mg/kg de extracto seco de preparaciones de cola de caballo (estandarizadas en 7% de silicio).

Las dosis estaban basadas en las generalmente recomendadas para un uso en seres humanos, adaptándolas al peso corporal de las ratas usadas en el estudio.

Isoflavonas de soja: las dosis diarias habituales son 20-80 mg, preferentemente 40-60 mg.

Lactobacillus sporogenes: las dosis diarias habituales son 75-1500 millones de esporas, preferentemente 250-1000 millones.

Cola de caballo: las dosis diarias habituales son equivalentes a 3-10 mg de dióxido de silicio.

Calcio: La provisión dietética diaria recomendada (RDDA) en mujeres adultas es 800 mg. Para los fines de la invención, es preferida una dosis diaria de 100 a 300 mg, como complemento para el calcio contenido en la dieta normal.

Vitamina D₃: La RDDA en mujeres adultas es 5 µg. Para los fines de las composiciones de la invención, es preferida una dosis diaria de 3 a 50 µg.

Seis semanas después de la ovariectomía, las ratas fueron sacrificadas por dislocación cervical bajo anestesia de éter. Los úteros fueron extirpados e inmediatamente pesados, los fémures fueron liberados de los tejidos blandos, su longitud fue medida con un calibrador, se midieron el volumen y densidad mediante el principio de Arquímedes y seguidamente fueron incinerados durante 24 h a 640°C. Cada muestra de cenizas fue pesada y disuelta en HCl 6 N. Se midió el calcio en la solución resultante mediante espectrofotometría de absorción atómica y el fósforo mediante análisis colorimétrico.

Se calcularon las medias de los diferentes resultados y se estimó el carácter significativo entre los valores mediante el ensayo T de Student.

Los resultados obtenidos al final del estudio se expresan en la Tabla 1 y pueden ser resumidos como viene a continuación.

1. Seis semanas después de la ovariectomía no hubo ningún cambio significativo de peso corporal en ningún animal ovariectomizado frente a animales que actuaron simuladamente (Grupo 1).

2. Inversamente, en los testigos ovariectomizados (Grupo 2) hubo una disminución muy significativa del peso del útero y una disminución significativa en la longitud, densidad, peso de cenizas, contenido de calcio y fósforo de los fémures, que mostraban los efectos negativos de la deficiencia de estrógenos sobre el trofismo óseo.

3. La administración de SI (Grupo 3) no tuvo efectos significativos (frente al Grupo 2) sobre el peso corporal ni sobre el útero (ausencia de estimulación de receptores de estrógenos alfa), pero aumentó significativamente la longitud femoral y el fósforo en los huesos, mostrando un efecto positivo moderado sobre el trofismo óseo.

4. La adición de Ls a SI (Grupo 4) mejoró apreciable y sorprendentemente el trofismo óseo, como se muestra por el aumento significativo de todos los marcadores de el trofismo óseo (longitud del fémur, densidad, peso de cenizas, contenido de calcio y fósforo), apoyando la teoría de que la combinación de SI-Ls aumenta los efectos positivos del SI sobre el hueso favoreciendo la biodisponibilidad del SI.

5. La adición adicional de extracto de cola de caballo (Grupo 5) provocó una mejora adicional inesperada en todos los marcadores de trofismo óseo (longitud del fémur, densidad, peso de cenizas, contenido de calcio y fósforo), confirmando los efectos anabolizantes de este producto herbáceo natural sobre el hueso.

En conclusión, El Ls refuerza considerablemente los efectos anabólicos del SI sobre el hueso, debido al aumento de la biodisponibilidad de los SI y el aumento de la absorción intestinal de calcio y fósforo provocada por las propiedades probióticas de Ls. La adición de extracto de cola de caballo favorece un efecto ventajoso adicional sobre el anabolismo óseo. Curiosamente, ni los SI ni SI + Ls tuvieron efectos significativos sobre el peso del útero, mostrando la ausencia de estimulación de los receptores de estrógenos alfa. Esto es un contraste importante con los efectos provocados por las hormonas de estrógenos, que aumentan el trofismo óseo pero provocan en algunos pacientes efectos no deseados, especialmente por un uso prolongado, debido a la estimulación de los receptores de estrógenos alfa por estos agentes.

Por lo tanto, el estudio apoya la teoría de la combinación SI + Ls como un tratamiento natural y bien tolerado para prevenir la pérdida ósea debida a la deficiencia de hormonas de estrógenos provocada por una ovariectomía en la rata, que se produce también en mujeres después de la menopausia. La adición de extracto de cola de caballo refuerza la prevención de la pérdida ósea provocada por la combinación SI + Ls.

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 279 995 T3

TABLA 1

Resultados encontrados en los diferentes grupos después de 6 semanas de tratamiento. Medias y errores típicos

5 N de peso corporal y útero = 8; N de datos de fémur = 16. Se recogen también los cambios porcentuales frente a testigos ovariectomizados del Grupo 2. Los cambios significativos ($P_t < 0,05$) están en letra cursiva.

Grupo	1 Testigo simulado	2 Testigo ovx	3 SI	4 SI+Ls	5 SI+Ls+Equ
Peso corporal g	262±6	260±5 ^a	264±7 ^b	266±6 ^b	263±8 ^b
Útero mg	186±11	50±4 ^c	48,6±6 ^b	57±5 ^b	53±4 ^b
			-4%	+14%	+6%
<u>Fémur</u>					
Longitud mm	34,2±0,2	33,3±0,2 ^d	34,8±0,3 ^e	35,0±0,2 ^e	35,4±0,3 ^e
			+4,5%	+5%	+6%
Densidad	1045±13	958±12 ^c	965±11 ^b	988±9 ^f	999±10 ^g
			+1%	+3%	+4%
Peso cenizas mg/cm ³	665±0,07	579±6 ^c	595±7 ^b	605±9 ^g	615±7 ^e
			+3%	+4%	+6%
Calcio, mmol/cm ³	7,02±0,1	6,35±0,06 ^c	6,54±0,10 ^b	6,75±0,11 ^e	6,88±0,14 ^e
			+3%	+6%	+8%
Fósforo, mol/cm ³	3,80±0,03	3,46±0,02 ^c	3,55±0,03 ^g	3,66±0,03 ^e	3,70±0,03 ^e
			+3%	+6%	+7%

^a P_t NS frente a Grupo 1

^b P_t NS frente a Grupo 2

^c $P_t < 0,001$ frente a Grupo 1

^d $P_t < 0,05$ frente a Grupo 1

^e $P_t < 0,001$ frente a Grupo 2

^f $P_t = 0,05$ frente a Grupo 2

^g $P_t < 0,05$ frente a Grupo 2

Descripción detallada de la invención

Lo que viene a continuación son ejemplos que describen una posible aplicación práctica de la presente invención, pero no limitan la invención a los ejemplos.

ES 2 279 995 T3

Ejemplo 1

Comprimidos para un uso oral

La siguiente formulación considera los ingredientes activos y los excipientes (con sus funciones técnicas) que pueden ser usados para formular comprimidos para una administración oral bajo la presente invención.

La dosis diaria está contenida en un único comprimido. Los comprimidos se preparan según los conocimientos técnicos actuales y sin necesidad de ningún procedimiento particular o especial. En resumen, se requieren las siguientes etapas de producción:

- pesar los ingredientes individuales;
- preparación de la mezcla para comprimidos combinando los ingredientes de la formulación en una mezclador de polvos secos adecuado;
- compresión de la mezcla resultante en una máquina para comprimidos automática adecuada para obtener comprimidos que tengan la forma y el tamaño adecuado.

Los ingredientes necesarios se recogen en las siguientes tablas.

Ingredientes activos	Cantidad/comprimido
Carbonato de calcio(*)	335 mg
<i>Correspondiente a calcio</i>	121 mg
Vitamina D ₃ 500.000 IU/g	0,4 mg
<i>Correspondiente a Vitamida D₃</i>	5 µg
Isoflavonas de soja 40% extracto seco	150 mg
<i>Correspondiente a isoflavonas</i>	60 mg
Equisetum arvense 7% extracto seco	100 mg
<i>Correspondiente a SiO₂</i>	7 mg
Lactobacillus sprogens 15 billones/g	34 mg
<i>Correspondiente a esporas</i>	500 millones
Dihidrato de fosfato de dicalcio (**)	87 mg
<i>Correspondiente a calcio</i>	20 mg

(*) Contiene 35% m/m calcio(**)

(**) Usado también como excipiente

Excipientes	Cantidad/comprimido	Función
Dihidrato de fosfato dibásico de calcio	87,0 mg	Adyuvante de flujo/antiapelmazante
Hidroxipropilcelulosa	40,0 mg	Aglutinante
Celulosa microcristalina	16,6 mg	Diluyente/disgregante
Talco	16,0 mg	Adyuvante de flujo
Dióxido de silicio	7,0 mg	Absorbente/antiapelmazante
Estearato de magnesio	14,0 mg	Lubricante

ES 2 279 995 T3

Ejemplo 2

Cápsula para uso oral

La siguiente formulación considera los ingredientes activos y los excipientes (con sus funciones técnicas) que pueden ser usados para preparar cápsulas para una administración oral bajo la presente invención.

La dosis diaria es portada en dos cápsulas. Las cápsulas se preparan según los conocimientos técnicos actuales y sin necesidad de ningún procedimiento particular o especial. En resumen, se requieren las siguientes etapas de producción:

- pesar los ingredientes individuales;
- preparación de la formulación para cápsulas llenando un mezclador adecuado para la operación de mezclado en seco;
- cápsulas de gelatina dura del tamaño apropiado y el color deseado, llevando a cabo el relleno en una máquina de encapsulación automática.

Los ingredientes necesarios se recogen en las siguientes tablas.

Ingredientes activos	Cantidad/cápsula
Carbonato de calcio(*)	176,2 mg
<i>Correspondiente a calcio</i>	60,5 mg
Vitamina D ₃ 500.000 IU/g	0,2 mg
<i>Correspondiente a Vitamida D₃</i>	2,5 µg
Isoflavonas de soja 40% extracto seco	75 mg
<i>Correspondiente a isoflavonas</i>	30 mg
Equisetum arvense 7% extracto seco	50 mg
<i>Correspondiente a SiO₂</i>	3,5 mg
Lactobacillus sprogens 15 billones/g	17 mg
<i>Correspondiente a esporas</i>	250 millones

(*) contiene 36% m/m de calcio

Excipientes	Cantidad/comprimido	Función
Almidón	60,0 mg	Diluyente/discretante
Celulosa microcristalina	29,0 mg	Diluyente
Estearato de magnesio	5,0 mg	Lubricante
Talco	2,6 mg	Adyuvante de flujo

Ejemplo 3

Bolsitas que contienen polvo para una suspensión oral de uso instantáneo

La siguiente formulación considera los ingredientes activos y los excipientes (con sus funciones técnicas) que pueden ser usados para formular un polvo adecuado para preparar una suspensión oral.

La dosis diaria es portada en una parte única de polvo. Las partes están contenidas en bolsitas que consisten en una capa de papel externa, una superficie interfacial de aluminio y una capa interna de polietileno. Las bolsitas son preparadas según los conocimientos técnicos actuales y sin necesidad de ningún procedimiento particular o especial. En resumen, se requieren las siguientes etapas de producción:

ES 2 279 995 T3

- pesar los ingredientes individuales;
- homogeneización de los ingredientes en un mezclador adecuado para las operaciones de mezclado en seco;
- termoconformación de las bolsitas en una línea automática adecuada que incluya su relleno así como su cierre hermético;
- relleno y sellado de las bolsitas en la línea automática anteriormente descrita para obtener bolsitas del tamaño y la forma deseados, que contengan el polvo monodosis para un uso instantáneo.

Los ingredientes necesarios se recogen en las siguientes tablas.

Ingredientes activos	Cantidad/cápsula
Carbonato de calcio(*)	335 mg
<i>Correspondiente a calcio</i>	121 mg
Vitamina D ₃ 500.000 IU/g	0,4 mg
<i>Correspondiente a Vitamina D₃</i>	5 µg
Isoflavonas de soja 40% extracto seco	150 mg
<i>Correspondiente a isoflavonas</i>	60 mg
Equisetum arvense 7% extracto seco	100 mg
<i>Correspondiente a SiO₂</i>	7 mg
Lactobacillus sprogens 15 billones/g	34 mg
<i>Correspondiente a esporas</i>	500 millones

(*) contiene 36% m/m de calcio

Excipientes	Cantidad/comprimido	Función
Sorbitol	60,0 mg	Diluyente/Edulcorante
Ácido cítrico	25,0 mg	Resaltante del sabor
Polietilenglicol 4000	10 mg	Lubricante/plastificante
Otros (*)	c.s.	Agentes edulcorantes y de sabores

(*) Los agentes edulcorantes y resaltantes del sabor pueden ser libremente añadidos, dependiendo de las preferencias.

Referencias

- [1] Ho SC. Body measurements, bone mass and fractures-does the East differ from the West *Clin Orthp Rel Res* 1996;323:75-80
- [2] Alekel DL, Germain AS, Peterson CT, Hanson KB, Stewart JW, Toda T. Isoflavone-rich soy protein isolate attenuates bone loss in the lumbar spine of perimenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2000;72:844-852
- [3] Mei J, Yeung SS, Kung AW. High dietary phytoestrogen intake is associated with higher bone mineral density in postmenopausal but not pre-menopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5217-5221
- [4] Potter SM, Baum JA, Teng H, Stillman RJ, Shay NF, Erdman JW Jr. Soy protein and isoflavones: their effects on blood lipids and bone density in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1998; 68(suppl):1375S-1379S
- [5] Scheiber MD, Liu JH, Subbiah MT, Rebar RW, Setchell KD. Dietary inclusion of whole soy foods results in significant reductions in clinical risk factors for osteoporosis and cardiovascular disease in normal postmenopausal women. *Menopause* 2001;8:384-392

ES 2 279 995 T3

[6] **Draper CR, Edel MJ, Dick IM, Randall AG, Martin GB, Prince RL.** Phytoestrogens reduce bone loss and bone resorption in oophorectomised rats. *J Nutr* 1997;127:1795-1799

[7] **Izumi T, Fistula MK, Osawa S, Obata A, Tobe K, Saito M, Kataoka S, Kubota Y, Kikuchi M.** Soy Isoflavones Aglycones are adsorbed faster and in higher amounts than their glucosides in humans. *J Nutr* 2000; 130: 1695-1699

[8] **Boriello SP, Setchell KDR, Axelson M, Lawson AM.** Production and metabolism of lignans by the human faecal flora. *J Appl Bacteriol* 1985;58:37-43

[9] **Setchell KDR, Boriello SP, Hulme P, KirkDN, Axelson M.** Non-steroidal estrogens of dietary origin: possible roles in hormone-dependent diseases. *Am J Clin Nutr* 1984; 40:569-578.

REIVINDICACIONES

1. Una composición para el alivio y/o prevención de trastornos climactericos y menopausicos que afectan a mujeres en la pre-, peri- o post-menopausia, que comprende isoflavonas de soja y bacterias viables de ácido láctico, dirigida a mejorar la absorción de isoflavonas de soja, en que la composición es proporcionada en formas de dosificación para una administración oral, **caracterizada** porque dichas bacterias de ácido láctico comprenden *Lactobacillus sporogenes* (*Bacillus coagulans*).

2. Una composición según la reivindicación 1, que comprende adicionalmente extracto seco de *Equisetum arvense*.

3. Una composición según la reivindicación 1 ó 2, en la que dicha forma de dosificación es adecuada para una administración de isoflavonas de soja en un a dosis diaria de 20 a 80 mg, preferentemente de 40 a 60 mg.

4. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que dicha forma de dosificación es adecuada para una administración de dicho *Lactobacillus sporogenes* en una dosis diaria de 75 a 1500 millones de esporas, preferentemente de 250 a 1000 millones de esporas.

5. Una composición según la reivindicación 2, en la que dicha forma de dosificación es adecuada para la administración de extracto seco de *Equisetum arvense* en una dosis diaria de 3,0 a 10,0 mg y, preferentemente, 5 a 7 mg expresada como dióxido de silicio contenido en dicho extracto seco.

6. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que contiene adicionalmente una sal de calcio farmacéuticamente aceptable y/o vitamina D₃.

7. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que dicha forma de dosificación se selecciona entre el grupo que consiste en comprimidos, cápsulas o bolsitas que contienen polvo para una suspensión de uso instantáneo.

8. El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para preparar un medicamento o un complemento dietético para una administración oral para el tratamiento de trastornos climactericos y menopausicos que afectan a mujeres en la pre-, peri- y post-menopausia.

9. El uso según la reivindicación 8, para la prevención de la pérdida ósea que puede seguir a la menopausia u otras formas de insuficiencia de los ovarios.