



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0208103-2 B1

(22) Data do Depósito: 11/03/2002

(45) Data de Concessão: 14/02/2018



(54) Título: COMPOSIÇÃO PARA A PREVENÇÃO DE OSTEOPOROSE COMPREENDENDO UMA COMBINAÇÃO DE ISOFLAVONAS E ÁCIDOS GRAXOS POLIINSATURADOS, SEU USO, COMPOSIÇÃO DIETÉTICA, BEM COMO FORMULAÇÃO GALÊNICA QUE COMPREENDE A DITA COMPOSIÇÃO DIETÉTICA

(51) Int.Cl.: A61K 31/353; A61K 31/19; A61K 31/593; A61K 31/122; A61P 19/10

(30) Prioridade Unionista: 15/03/2001 EP 01106520.8

(73) Titular(es): DSM IP ASSETS B.V.

(72) Inventor(es): STHEPHANIE KRAMMER; CHRISTOPH RIEGGER; MANFRED SCHLACHTER; PETER WEBER

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSIÇÃO PARA A PREVENÇÃO DE OSTEOPOROSE COMPREENDENDO UMA COMBINAÇÃO DE ISOFLAVONAS E ÁCIDOS GRAXOS POLIINSATURADOS, SEU USO, COMPOSIÇÃO DIETÉTICA, BEM COMO FORMULAÇÃO GALÊNICA QUE COMPREENDE A DITA COMPOSIÇÃO DIETÉTICA**".

A presente invenção refere-se a uma composição para a prevenção de osteoporose na forma de um concentrado ou na forma de uma composição dietética tais como alimentos fortificados, rações fortificadas ou bebidas, ou na forma de diferentes formulações galênicas, tais como comprimidos, grânulos enchidos em cápsulas ou formulações efervescentes.

O osso é feito principalmente de colágeno e fosfato de cálcio. O colágeno é a proteína que proporciona uma estrutura macia e o fosfato de cálcio é o mineral que adiciona resistência e endurece essa estrutura. A combinação de colágeno e cálcio torna o osso forte, ainda que flexível para suportar a tensão.

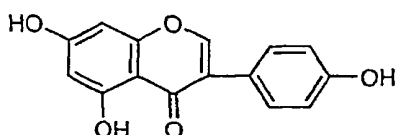
No decorrer da vida, o osso velho vai sendo reabsorvido e novo osso vai sendo formado. Durante a infância e a adolescência, novo osso é adicionado mais rápido do que osso velho é removido. Acima da idade de cerca de vinte e cinco a trinta anos, contudo, a reabsorção óssea começa lentamente a exceder a formação óssea, levando à perda óssea a qual, por sua vez, resulta em osteoporose.

A perda óssea é mais acentuada em mulheres do que em homens. Em mulheres, a perda óssea é acelerada durante a década diretamente após a menopausa em virtude da deficiência de estrogênio, mas a osteoporose também é relacionada à idade em ambos os sexos e é uma doença esquelética sistêmica resultando em perda de massa óssea e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo, causando um aumento na fragilidade do osso e suscetibilidade à fratura. A mesma situação menopausal conforme descrito acima é observada em animais de estimação fêmeas, por exemplo, cães ou gatos, em seguida à sua esterilização, levando à perda óssea devido à deficiência de estrogênio.

Foi descoberto que composições contendo uma isoflavona em combinação com ácidos graxos LC-poliinsaturados, os assim denominados

PUFAs, têm um efeito aditivo e sinérgico significativo na prevenção de osteoporose e estimulação da osteogênese. Esse efeito é ainda aumentado se a composição contém vitamina D e vitamina K em quantidades definidas. A ingestão combinada de genisteína, PUFAs e quantidades definidas de vitamina K e vitamina D, surpreendentemente, previne totalmente a perda de densidade mineral óssea induzida pela deficiência de estrogênio em um modelo com ratos-OVX.

A isoflavona é uma 3-fenil-benzo-gama-pirona. Isoflavonas, conforme encontrado na natureza, geralmente são substituídas por hidróxi ou metóxi. A isoflavona preferida dentro do escopo da presente invenção é genisteína, a qual é uma 4',5,7-triidróxi-isoflavona da fórmula (I):



e a qual também é encontrada como genistina na forma de seu glicosídeo, por exemplo, em sementes de soja (por exemplo, *Soya hispida*). Ácidos graxos poliinsaturados são conhecidos *per se* (E.A. Trautwein, Eur. J. Lipid Sci. Technol. 103, 2001, páginas 45-55).

A presente invenção é definida nas reivindicações. A presente invenção refere-se, especificamente, a uma composição útil na prevenção de osteoporose, caracterizada pelo fato de a referida composição compreender:

- (a) pelo menos uma isoflavona e/ou glicosídeo de isoflavona, de preferência genisteína e/ou genistina; e
- (b) pelo menos um ácido graxo poliinsaturado, em que a referida composição ainda compreende opcionalmente:
- (c) vitamina D e/ou um ou mais derivados da mesma e/ou vitamina K e/ou um ou mais derivados da mesma e
- (d) adjuvantes ou excipientes em quantidades conforme requerido, de preferência dentro da faixa de 0,1 a 20% em peso, baseado sobre o

peso total da composição.

A referida composição pode ser proporcionada na forma de um concentrado, por exemplo, como uma mistura em pó simples de seus componentes, ou na forma de grânulos, conforme é obtido, por exemplo, através de secagem por pulverização de uma pasta fluida aquosa dos componentes ou através de extrusão da mistura, ou na forma de comprimidos, conforme é obtido através de compressão do pó em comprimidos com métodos e equipamento convencionais de fabricação de comprimidos, ou como pastas enchidas em cápsulas de gelatina duras ou macias, ou como formulações efervescentes. A presente invenção ainda refere-se a um método de fabricação da referida composição.

A presente invenção ainda refere-se ao uso da referida composição na forma de um concentrado para a preparação de uma composição dietética ou uma forma galênica, em que a referida composição dietética é, de preferência, um alimento fortificado, uma ração fortificada ou bebida e a referida forma galênica é, de preferência, um comprimido, um granulado ou uma pasta fluida enchida em cápsulas de gelatina duras ou macias, ou uma formulação efervescente.

A presente invenção ainda refere-se a uma composição dietética, a referida composição dietética sendo, de preferência, um alimento fortificado, uma ração fortificada ou bebida, ou a uma formulação galênica, a referida formulação galênica estando, de preferência, na forma de um comprimido, grânulos ou uma pasta fluida enchida em cápsulas de gelatina duras ou macias, ou uma formulação efervescente, a referida composição dietética e a referida formulação galênica contendo, cada uma, os componentes (a), (b), (c) e (d), conforme definido acima.

A presente invenção ainda refere-se ao uso da referida composição para a prevenção de osteoporose e estimulação da osteogênese em mamíferos, tais como, por exemplo, seres humanos e animais domésticos incluindo, mas não-limitado, a cães e gatos.

A presente invenção ainda refere-se a um método de prevenção de osteoporose e estimulação da osteogênese em mamíferos, conforme de-

finido acima, o qual compreende administração a um mamífero de uma quantidade eficaz da referida composição.

5 Diferentes isoflavonas são conhecidas, tais como daidzeína, gliciteína ou genisteína. A genisteína é encontrada como genistina na forma de seu glicosídeo, por exemplo, em sementes de soja. De acordo com a presente invenção, a isoflavona em si, ou um derivado de isoflavona o qual proporciona isoflavona, tal como o glicosídeo, pode ser usado como componente ativo [componente (a)] na composição.

10 De preferência, a composição contém a isoflavona e/ou seu derivado em uma concentração de modo que o consumo diário esteja na faixa de 1 mg a 500 mg, de preferência 5 mg a 100 mg.

Ácidos graxos poliinsaturados (PUFAs) são conhecidos *per se*. PUFAs preferidos são aqueles tendo de 16 a 24 átomos de carbono, de preferência de 18 a 22 átomos de carbono, mais preferivelmente com 18, 20
15 ou 22 átomos de carbono e tendo múltiplas ligações duplas insaturadas carbono-carbono.

Exemplos de tais ácidos graxos poliinsaturados são PUFAs n-3 conhecidos. Preferidos são, por exemplo, PUFAs com 18 átomos de carbono tais como ácido linoleico, por exemplo, ácido (cis,cis,cis-)9,12,15-octadecatriênico, ácido linolênico, por exemplo, ácido (cis,cis,cis-)6,9,12-octadecatriênico, mas também ácido eicosatetranóico, ácido eicosapentaenóico e ácido docosaexaenóico, tais como ácido (cis-)5,8,11,14-eicosatetranóico, ácido (cis-)5,8,11,14,17-eicosapentaenóico e/ou ácido (cis-)4,7,10,13,16,19-docosaexaenóico.

25 De preferência, a composição contém o PUFA em uma concentração de modo que o consumo diário esteja na faixa de 50 mg a 8000 mg, de preferência 500 mg a 2000 mg. De preferência, a composição contém, por um miligrama de isoflavona ou derivado de isoflavona [componente (a)], cerca de 5 mg a 200 mg, de preferência cerca de 20 mg a 50 mg, de ácido graxo poliinsaturado [componente (b)].
30

O metabólito ativo de vitamina D (calcitriol) é conhecido por aumentar a absorção intestinal de cálcio e é importante para a mineralização

normal de novo osso. A presença de vitamina D, de preferência vitamina D₃, melhora significativamente o efeito da composição de acordo com a presente invenção. De preferência, a presente invenção contém vitamina D, mais preferivelmente vitamina D₃, em concentrações conhecidas para vitamina D e vitamina D₃, respectivamente. A concentração deverá ser aquela de modo que um consumo resulte, o qual está na faixa de 5 µg a 50 µg por dia de vitamina D e vitamina D₃, respectivamente.

O papel clássico da vitamina K é como um fator anti-hemorragico. Contudo, a vitamina K também interage com proteínas selecionadas e é um co-fator para que essas proteínas exerçam um papel na formação óssea. A presença de vitamina K, de preferência vitamina K₁, melhora o efeito da composição de acordo com a presente invenção. De preferência, a composição contém vitamina K em concentrações conhecidas *per se* para vitamina K. A concentração de vitamina K e vitamina K₁, respectivamente, deverá ser tal que um consumo resulte, o qual está na faixa de 0,050 mg a 10 mg, de preferência 0,1 mg a 1,0 mg por dia.

Conforme usado aqui, o termo "vitamina D" refere-se à vitamina D e vitamina D₃, bem como a derivados da mesma. O termo "vitamina K" refere-se à vitamina K e vitamina K₁, respectivamente, e aos derivados correspondentes da mesma.

Adjuvantes podem, opcionalmente, ser adicionados. Adjuvantes adequados são, por exemplo, amido, derivados de amido, celulose, derivados de celulose (por exemplo, hidroxipropilmetilcelulose [HPMC], metilcelulose [MC]) e poliol. De preferência, nenhum adjuvante é adicionado ao concentrado.

A composição da presente invenção pode ser produzida através de qualquer método conhecido. Os componentes podem ser simplesmente misturados juntos por meio de métodos convencionais. Contudo, o concentrado é, de preferência, produzido na forma de um pó ou na forma de grânulos. Preferidos são granulação com leite fluidizado, granulação por cisalhamento elevado, extrusão, secagem-pulverização ou granulação a úmido.

Para obtenção da composição da presente invenção através de secagem-pulverização, é conveniente preparar uma pasta fluida aquosa de todos os componentes. A pasta fluida tem, de preferência, um teor de sólidos de cerca de 10% a 70% em peso, mais preferivelmente cerca de 25% a 50% em peso. A pasta fluida é, então, seca por pulverização de uma maneira conhecida *per se*. Para obtenção do concentrado da presente invenção através de granulação com leito fluidizado, é conveniente usar um aparelho de granulação com leito fluidizado conhecido o qual compreende um dispositivo de secagem com leito fluidizado com meios de pulverização e é operado de uma maneira conhecida por aqueles versados na técnica.

O concentrado pode ainda ser usado na produção de composições dietéticas, tais como um alimento fortificado, uma ração fortificada ou bebida. Tais alimentos fortificados, ração fortificada ou bebida são conhecidos na literatura e conhecidos por aqueles versados na técnica.

O concentrado pode ainda ser comprimido em comprimidos com métodos e equipamento convencionais de fabricação de comprimidos. Opcionalmente, o pó ou os grânulos podem ainda ser misturados antes de compressão em comprimidos com um lubrificante convencional incluindo, mas não-limitado, a estearatos metálicos, ácido esteárico, óleos vegetais hidrogenados (Sterotex), monoestearato de glicerila, palmitoestearato de glicerila, talco, amido de milho, polietileno glicóis, benzoato de sódio, acetato de sódio e ésteres de açúcar. Uma outra possibilidade é misturar o pó ou os grânulos com uma mistura de tais lubrificantes e, então, comprimi-la em comprimidos.

Pastas enchidas em cápsulas de gelatina duras ou macias ou formulações efervescentes são feitas de uma maneira convencional, em que essas unidades simples contêm as mesmas doses conforme fornecido para comprimidos.

Seção Experimental

Na seção experimental a seguir, absorvometria por raios X de dupla energia (DXA) foi usada para medir a densidade mineral óssea.

Osteocalcina, um marcador bioquímico para a formação óssea, é uma proteína específica de osso secretada primariamente nos osteoblas-

tos, isto é, as células que formam o osso. A osteocalcina no soro foi medida como um marcador para a formação óssea.

5 A excreção de ligações transversais de deoxipiridinolina (DPD) proporciona um marcador altamente específico para reabsorção óssea. A excreção de ligações transversais de DPD foi medida como um marcador para reabsorção óssea. Os valores tiveram de ser corrigidos para concentra-
ção urinária através de medição da creatinina, conforme é conhecido na técnica.

10 No ambiente experimental, os dados foram elaborados usando-se o modelo de osteoporose em ratos ovariectomizados (OVX). Esse modelo imita o estado de deficiência de estrogênio, conforme encontrado em mulheres pós-menopausais ou animais domésticos fêmeas pós-esterilizados levando à osteoporose. O grupo SHAM com ovários intactos serviu como controle. Cada grupo de teste consistia em 10-12 animais. A ração usada era
15 isenta de isoflavonas tal como, por exemplo, genisteína. Os compostos de teste em várias combinações, conforme fornecido na Tabela 1, foram administrados através de mistura na ração. Nos ratos, a dosagem de genisteína de 15 mg/kg BW por dia leva a um nível de genisteína no plasma comparável àquele encontrado em pessoas Japonesas sob uma dieta tradicional, isto
20 é, 280 nM. A administração de vitamina K₁ em uma quantidade de 20 µg/kg de ração corresponde à dosagem diária de cerca de 1 µg/kg BW, a exigência diária estimada de vitamina K₁. A quantidade de vitamina D₃ era de 500 IU/kg de ração, o que corresponde a uma dosagem diária de 25 IU/kg BW, a exigência diária estimada. Para fortificação, PUFA (5% de ROPUFA "30" n-3
25 Food Oil) foi adicionado à ração, correspondendo a uma fortificação por PUFA de % na ração, conforme fornecido na Tabela 1. A densidade mineral óssea, osteocalcina e deoxipiridinolina foram medidas 84 dias pós-intervenção.

Tabela 1: Grupos experimentais e concentração de compostos de teste na ração.

Nº Grupo	SHAM/ OVX	Descrição da ração	Genisteína Mg/kg BW	n-3 PUFA % na ração	Vitamina K ₁ µg/kg de ração	Vitamina D ₃ IU/kg de ração
1	SHAM	Supl. de vit. K + D			2000	1500
2	OVX	Supl. de vit. K + D			2000	1500
3	OVX				20	500
4	OVX	n-3 PUFA		5	20	500
5	OVX	Genisteína	15		20	500
6	OVX	Supl. de vit. K + D n-3 PUFA genisteína	15	5	2000	1500

SHAM: modelo com ovários intactos (como um controle)

OVX: modelo de osteoporose em ratos ovariectomizados

5 BW: peso corporal

Genisteína: Roche N° 24-2076, Roche Vitamins AG, Basel, Suíça

PUFA: ROPUFA "30" n-3 Food Oil, Roche Vitamins AG, Basel, Suíça

Medição da densidade mineral óssea (BMD) no fêmur de ratos OVX:

10 Comparados aos animais SHAM operados do grupo 1, os animais ovariectomizados dos grupos 2 e 3, sob uma dieta com baixo ou elevado teor de vitaminas K e D, mostraram uma diminuição significativa na BMD, conforme esperado. O grupo 2 sob ração com elevado teor de vitaminas K e D não preservou a BMD significativamente melhor do que os animais do grupo 3 sob uma ração com baixo teor de vitaminas K e D.

15 Os animais do grupo 4 sob uma ração com baixo teor de vitaminas K e D suplementada com PUFA mostrou preservação significativa da BMD, comparado ao grupo 3 sob uma ração com baixo teor de vitaminas K e D. Contudo, esse grupo não se saiu significativamente melhor do que o grupo 2 sob uma ração com elevado teor de vitaminas K e D sem suplementação de PUFA. Ao mesmo tempo, a BMD do grupo 4 não era significativa-

20

mente diferente daquela dos animais SHAM operados. O mesmo resultado foi obtido com o grupo 5 sob uma ração com baixo teor de vitaminas K e D suplementada com genisteína. O grupo 6, sob uma ração com elevado teor de vitaminas K e D suplementada com PUFA e genisteína em combinação, mostrou uma BMD significativamente melhor, comparado aos grupos 2 e 3. Nenhuma diferença significativa na BMD foi encontrada, comparado ao grupo de controle 1. Os resultados são fornecidos na Tabela 2. A suplementação de n-3 PUFA ou genisteína melhorou a BMD com relação aos valores de controle, mas não excedeu significativamente o efeito da suplementação com vitamina D e vitamina K. A suplementação de vitaminas K e D em combinação com n-3 PUFA e genisteína resultou na maior recuperação de BMD, o que excedia significativamente o efeito da suplementação de vitaminas D e K e mesmo excedia ligeiramente a BMD nos animais de controle SHAM operados.

15 **Tabela 2:** Densidade mineral óssea do fêmur a 84 dias pós-intervenção.

Nº Grupo	SHAM/ OVX	Descrição da ração	g/cm ² média	Desvio padrão	Diferença significativa (*)
1	SHAM	Supl. de vit. K + D	0,143	0,006	a
2	OVX	Supl. de vit. K + D	0,135	0,012	bc
3	OVX		0,133	0,004	b
4	OVX	n-3 PUFA	0,142	0,011	ac
5	OVX	Genisteína	0,143	0,013	ac
6	OVX	Supl. de vit. K + D n-3 PUFA genisteína	0,145	0,011	a

(*) Letras diferentes indicam diferenças significativas ($p < 0,05$) entre os grupos.

Medição da osteocalcina no soro (marcador de formação óssea) em ratos OVX:

20 A deficiência de estrogênio resulta em uma renovação óssea aumentada, resultando em níveis mais elevados de osteocalcina no soro.

Comparados ao grupo de controle, os grupos 2 e 3 exibiam níveis de osteocalcina significativamente aumentados, ao passo que aquele do grupo 3 que estava sob uma ração com baixo teor de vitaminas K e D era novamente significativamente mais elevado do que aquele do grupo 2 sob uma ração com um nível maior de vitaminas D e K. A suplementação de n-3 PUFA ou genisteína acima de um baixo nível de vitaminas K e D, grupos 4 e 5, reduziu os níveis de osteocalcina com relação aos valores de controle. Não havia diferença significativa no efeito entre n-3 PUFA e genisteína. O grupo 6 sob uma ração com elevado teor de vitaminas K e D contendo n-3 PUFA e genisteína mostrou os melhores resultados, isto é, melhores efeitos sobre os níveis de osteocalcina e era significativamente melhor do que o grupo 4. Os resultados são fornecidos na Tabela 3.

Tabela 3: Concentração de osteocalcina no soro a 84 dias pós-intervenção.

Nº Grupo	SHAM/ OVX	Descrição da ração	Conc. média no soro ng/ml	Desvio padrão	Diferença significativa (*)
1	SHAM	Supl. de vit. K + D	15,5	2,7	bd
2	OVX	Supl. de vit. K + D	28,4	4,8	c
3	OVX		39,6	4,9	a
4	OVX	n-3 PUFA	17,8	2,9	d
5	OVX	Genisteína	14,6	3,8	bd
6	OVX	Supl. de vit. K + D n-3 PUFA genisteína	12,8	3,6	b

(*) Letras diferentes indicam diferenças significativas ($p < 0,05$) entre os grupos.

Medição de deoxipiridinolina (marcador de reabsorção óssea) em ratos OVX:

A deficiência de estrogênio resulta em um aumento significativo de excreção de deoxipiridinolina (DPD), a qual é significativamente maior no grupo sob uma ração com baixo teor de vitaminas K e D, comparado àquela sob uma ração com elevado teor de vitaminas K e D. O efeito da suplementação de n-3 PUFA é comparável àquela de uma ração com elevado teor de

vitaminas K e D. A ração contendo genisteína com baixos níveis de vitaminas K e D (grupo 5) restaura a excreção de DPD para os valores do grupo de controle. O grupo 6 não exibiu aperfeiçoamento significativamente melhor, comparado ao grupo 5. Os resultados são fornecidos na Tabela 4, mostrando que dentre os compostos testados, a genisteína é o mais eficaz na restauração dos valores de excreção de DPD ao controle (grupo 5), ao passo que a adição de n-3 PUFA à ração (grupo 4), não excedeu o efeito obtido por uma dieta com elevado teor de vitaminas K e D (grupo 2).

Tabela 4: Excreção de deoxipiridinolina a 84 dias pós-intervenção.

Nº Grupo	SHAM/ OVX	Descrição da ração	nmol DPD/nmol de creatinina médio	Desvio padrão	Diferença significativa (*)
1	SHAM	Supl. de vit. K + D	210,3	19,1	b
2	OVX	Supl. de vit. K + D	281,6	27,9	cd
3	OVX		339,6	25,4	a
4	OVX	n-3 PUFA	265,8	17,5	d
5	OVX	Genisteína	220,5	23,5	b
6	OVX	Supl. de vit. K + D n-3 PUFA genisteína	214,3	33,3	b

(*) Letras diferentes indicam diferenças significativas ($p < 0,05$) entre os grupos.

A partir dos dados experimentais mostrados acima, pode-se concluir que a ingestão combinada de genisteína, n-3 PUFA e elevadas quantidades de vitaminas K e D, surpreendentemente, previne totalmente a perda de densidade mineral óssea induzida pela deficiência de estrogênio.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição útil para a prevenção de osteoporose, **caracterizada** pelo fato de que consiste em uma mistura dos seguintes componentes:

- 5 (a) genisteína, genistina, ou uma mistura dos mesmos;
 (b) um ácido docosaheptaenóico (DHA), e
 (c) opcionalmente uma vitamina, a qual é selecionada do grupo consistindo em vitamina D, vitamina D₃, vitamina K, vitamina K₁, e misturas dos mesmos.

10 2. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que o DHA é ácido (cis-) 4,7,10,13,16,19-docosaheptaenóico.

 3. Composição, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizada** pelo fato de que a referida composição é
15 proporcionada na forma selecionada do grupo consistindo em concentrados, grânulos, comprimidos, pastas enchidas em cápsulas de gelatina dura ou macia, e formulações efervescentes.

 4. Composição dietética, **caracterizada** pelo fato de
20 que compreende uma composição como definida na reivindicação 1 ou 2, em que a composição está na forma de uma bebida ou uma refeição fortificada.

 5. Composição, de acordo a reivindicação 4, **caracterizada** pelo fato de que está na forma de comprimidos,
25 grânulos, pastas enchidas em cápsulas de gelatina dura ou macia ou formulações efervescentes.

 6. Composição, de acordo a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que o DHA está em uma quantidade de 50 mg a 8000 mg.

30 7. Composição, de acordo a reivindicação 6,

caracterizada pelo fato de que o DHA está em uma quantidade de 500 mg a 2000 mg.

8. Composição, de acordo a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que de 5 mg a 200 mg de DHA está presente por mg de componente (a).

9. Composição, de acordo a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que a quantidade de cada um dentre vitamina D e vitamina D₃ é na faixa de 5 µg a 50 µg e a quantidade de cada um dentre vitamina K e vitamina K₁ é na faixa de 0,050 mg a 10 mg.

10. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que a referida composição é proporcionada em uma forma selecionada do grupo consistindo em concentrados, grânulos, comprimidos, pastas enchidas em cápsulas de gelatina dura ou macia, e formulações efervescentes.

11. Composição, de acordo a reivindicação 10, **caracterizada** pelo fato de que é na forma de um concentrado que é uma simples mistura em pó de seus componentes.

12. Formulação galênica para uso na prevenção ou tratamento de osteoporose e para osteogênese em mamíferos, **caracterizada** pelo fato de que compreende os seguintes componentes:

(a) genisteína na faixa de 5 a 100 mg;
(b) ácido docosahexaenóico (DHA) na faixa de 50 a 8000 mg;

(c) uma vitamina, a qual é selecionada do grupo consistindo em vitamina D, vitamina D₃, e misturas das mesmas na faixa de 5 µg a 50 µg;

(d) uma vitamina a qual é selecionada do grupo

consistindo em vitamina K, vitamina K₁, e misturas das mesmas, na faixa de 0,050 mg a 10 mg; e

(e) opcionalmente, adjuvantes ou excipientes, de preferência dentro da faixa de 0,1 a 20% em peso, baseado
5 sobre o peso total da formulação.

13. Formulação, de acordo com a reivindicação 12, **caracterizada** pelo fato de que o DHA está presente na faixa de 5 a 200mg por mg de genisteína.

10 14. Formulação galênica, de acordo com a reivindicação 12, **caracterizada** pelo fato de que a formulação galênica está na forma de comprimidos, grânulos, pastas enchidas em cápsulas de gelatina dura ou macia ou formulações efervescentes.