



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 283 038**

51 Int. Cl.:
A61K 36/48 (2006.01)
A61P 19/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **98120471 .2**
86 Fecha de presentación : **29.10.1998**
87 Número de publicación de la solicitud: **0931549**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **28.07.1999**

54 Título: **Granulado instantáneo de calcio y soja.**

30 Prioridad: **29.10.1997 CH 2505/97**
29.10.1997 US 63674 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.10.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.10.2007

73 Titular/es: **Dr. Gergely & Co.**
Gartengasse 8
1053 Wien, AT

72 Inventor/es: **Gergely, Gerhard;**
Gergely, Thomas;
Gergely, Irmgard y
Gergely, Stefan

74 Agente: **Roeb Díaz-Álvarez, María**

ES 2 283 038 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

Granulado instantáneo de calcio y soja.

5 La invención se refiere a un granulado instantáneo según el preámbulo de la reivindicación 1, a un procedimiento para su preparación, así como al uso de una mezcla de al menos un material de soja con al menos un compuesto de calcio farmacéuticamente autorizado.

10 El documento EP-A2398867 describe una bebida de alto valor nutritivo desde el punto de vista fisiológico que contiene cacao, para niños y jóvenes en la etapa del crecimiento, que además de cacao contiene edulcorantes, aromatizantes, germen de trigo, proteína de soja, calcio y magnesio, las vitaminas B1, B2, B6 y C, así como lecitina como emulsionante. Dado el caso, se añade lactosa para promover la resorción del calcio, aunque no es deseada desde el punto de vista fisiológico, en particular, en las cantidades propuestas.

15 En cambio, según la invención se propone un granulado instantáneo con las características de la reivindicación 1, que debido a su alta dosis de iones de calcio y de los componentes esenciales de la soja, concretamente, las isoflavonas, hasta ahora no había podido llevarse a una forma de administración oral. Además, según la invención se propone el uso de vitamina D3 o de monofluorofosfato de sodio (en contraste con el documento EP-A1, nombrado al comienzo de esta descripción, y con los comprimidos convencionales que contienen calcio) para mejorar la resorción del calcio, así como el uso de tal granulado para la preparación de una solución o de una suspensión de administración oral para el tratamiento y la prevención de la osteoporosis.

20 Como donantes de isoflavonas, en particular se toman en consideración isoflavonas concentradas de soja de la empresa CentralSoya® (EE.UU.) con 5% de isoflavonas o de la empresa NovaSoy® (EE.UU.), con 40% de isoflavonas.

25 Desde hace algún tiempo se conocen productos de soja como componentes activos en la prevención de la osteoporosis (Journal of Nutrition, marzo de 1995). Diversos estudios han apoyado esta suposición; los hábitos alimentarios en países asiáticos, en comparación con los de países occidentales han mostrado una relación con la aparición de la osteoporosis.

30 En países occidentales se trata la osteoporosis tomando diversas medidas, en particular, usando altas dosis de calcio junto con vitamina D3. Ahora existe un gran número de publicaciones científicas según las cuales el polvo de proteína de soja debido a su contenido de fitoestrógenos desempeña un importante papel en la prevención de síntomas de la menopausia y de la osteoporosis (Annual Review of Nutrition 1997). Debido a su actividad estrogénica, los fitoestrógenos hasta un cierto punto pueden prevenir la osteoporosis. De un informe del Royal Hospital for Women en Australia se desprende que diversos productos de soja debido a su alto contenido de fitoestrógenos actúan positivamente en el tratamiento de la osteoporosis. De otro estudio resulta que las proteínas de semillas de soja pueden usarse eficazmente contra la atrofia ósea debida a la deficiencia hormonal.

35 En cuanto al estado de la técnica: es conocido (por la publicación "Bone mash calcium supplementing paste"), que puede administrarse calcio y un material de soja en una pasta. Se trata de una masa pastosa que fundamentalmente contiene huesos pulverizados de cerdos y vacunos y sólo de 2 a 3% de polvo de semillas de soja, pero no contiene ninguna indicación para solucionar el problema de la preparación de un granulado instantáneo que contenga calcio y soja.

40 Por lo tanto, era objetivo de la invención desarrollar un producto para transferir el material de soja deseado en forma de polvo junto con compuestos de calcio y, dado el caso, vitaminas, en particular, vitamina D3, compuestos de flúor e/o aminoácidos a la forma galénica de un granulado instantáneo que contenga una cantidad considerable de material de soja junto con sustancias que contienen calcio, de naturaleza orgánica y/o inorgánica, y que al desintegrarse pueda suspenderse en un vaso de agua.

45 En la preparación de un granulado instantáneo debió solucionarse el problema de la granulación del material de soja, así como de lograr una buena capacidad de humectación del granulado. Otro problema fue suspender tanto los compuestos de calcio como el material de soja, de manera que pudiera obtenerse una suspensión estable, sin sedimentación, al menos durante 5 minutos.

50 Según la invención, se logró preparar granulados instantáneos de calcio y soja para la preparación de bebidas de pH neutro, así como de bebidas con contenido ácido, que tienen en común la característica de que se granulan los polvos de material de soja difícilmente humectables con sustancias tensioactivas, junto con compuestos de calcio, de tal forma que resulte una bebida fácilmente suspendible en la que se reúnan de forma agradable y conveniente las tomas tanto del material de soja como de los compuestos de calcio.

55 Se pretendió que una dosis contuviera aproximadamente de 500 a 1200 mg de iones de calcio, además de 0,1 a 10 g de material de soja y que además pudieran incorporarse vitamina D3, preferentemente en una cantidad de 100 a 1000, en particular, de 200 a 800 U.I., o compuestos de flúor, por ejemplo en una cantidad de 50 a 100 mg de monofluorofosfato de sodio, para la prevención o la terapia de la osteoporosis.

ES 2 283 038 T3

Como materiales de soja, se toman en consideración tanto harinas de soja desgrasadas como con contenido graso, prefiriéndose las harinas de soja desgrasadas, además, polvos de proteína de soja, harina gruesa pulverizada de soja (con el todo contenido de grasa o desgrasada) o mezclas de estos productos. Sin embargo, se prefiere aquel material de soja que sea rico en las dos isoflavonas más importantes, la genisteína y la daidzeína. Basándose en el consumo de productos de soja en Japón, una dosis diaria típica de isoflavonas asciende a aproximadamente 50 mg por persona (correspondiente al American Journal of Chemical Nutrition 1995). Para el material de soja que es rico en isoflavonas y por ejemplo contiene 40% de isoflavonas, ya sólo es necesaria una dosis de por ejemplo aproximadamente 125 mg de material de soja, es decir, ya no es necesario administrar grandes cantidades de harina de soja. Además, en el mercado también se ofrecen concentrados de isoflavonas de soja que contienen todas las isoflavonas esenciales como daidzeínas, gliciteínas y genisteínas. También pueden usarse proteínas de soja concentradas y/o concentrados de proteínas de soja usuales en el mercado, que contienen las isoflavonas esenciales, preferentemente de forma enriquecida.

Como portadores de calcio, fundamentalmente se toman en consideración compuestos orgánicos de calcio, como por ejemplo glicerofosfato de calcio, dicitrato tricálcico, citrato monocálcico, levulinato de calcio, malato de calcio y otros.

Como compuestos de calcio inorgánicos, fundamentalmente son apropiados carbonato de calcio, difosfato de calcio, cloruro de calcio, fosfato de calcio y otros.

La selección de compuestos de calcio permite preparar un gran número de bebidas desde ácidas hasta neutras, con los más diversos tipos de sabores, desde frutal hasta cremoso. Desde luego, los granulados así obtenidos pueden edulcorarse de muchas formas con los edulcorantes autorizados, como ciclamato de sodio, sacarina sódica, aspartamo, acesulfamo y proveerse de aromas.

Además, se usan cargas para la formación del granulado, como maltodextrina (por ejemplo, Maltrin M 700®) y/o alcoholes de azúcar como sorbitol, manitol; también pueden usarse glucosa, fructosa, lactosa, sacarosa, almidón de maíz y/o almidones hidrolizados.

De forma adicional a la combinación de soja con calcio, también pueden introducirse vitaminas, por ejemplo las vitaminas del complejo B, vitaminas liposolubles como A, D y E, así como ácido fólico, biotina, cianocobalamina, nicotinamida, pantotenato de calcio y/o vitamina C. Además, también oligoelementos como por ejemplo manganeso, cobre, cinc, así como también sustancias minerales como potasio, magnesio, hierro, etc. Además, también es posible un enriquecimiento con lisina, mioinositol, así como otros aminoácidos, por ejemplo aspartato de arginina, valina, isoleucina, alanina, cistina, ácido glutámico, glicina, fenilalanina, histidina, treonina, tirosina, etc.

La preparación de un granulado instantáneo de calcio y soja con dosis mayores de calcio se ilustra con la ayuda de algunos ejemplos, y también se presenta un producto instantáneo de calcio y soja que además de calcio también contiene vitaminas, sustancias minerales y oligoelementos, así como algunos aminoácidos.

La preparación se lleva a cabo de la mejor forma humectando con la solución de un aglutinante el compuesto de calcio junto con las cargas y las sustancias minerales y/o edulcorantes dado el caso añadidos, y granulando y aplicando a continuación el polvo de material de soja sobre el granulado húmedo y calentando la masa a 60°C mientras se agita, produciéndose una unión por granulación del material de soja por la humedad existente. La solución de aglutinante aquí contiene alcohol o una mezcla de alcohol y agua como disolvente, así como un tensioactivo como aditivo. A continuación, se seca el producto formado de esta forma, debiéndose preferir un secado al vacío; sin embargo también existe la posibilidad de secar el granulado en un secador de lecho fluidizado. Después de secar, resulta un granulado corredizo en cuyas partículas se encuentran íntimamente mezcladas las partículas del (de los) compuesto(s) de calcio y del material de soja pulverulento. Para lograr una uniformidad de partículas, si se necesita, puede tamizarse el granulado, por ejemplo, para obtener un tamaño de partículas de 1,5 a 2,5 mm, y luego puede empacarse formando dosis unitarias.

Los aglutinantes, que son necesarios para granular las dos sustancias, es decir, la harina de soja y el compuesto de calcio, preferentemente deberían ser aquellas sustancias que sean solubles en disolventes orgánicos o mezclas de disolventes con agua. A estas sustancias pertenecen en primer término polivinilpirrolidona, polietilenglicol 6000, así como también soluciones concentradas de alcoholes de azúcar. Pero también pueden usarse sacarosa, fructosa y glucosa. Aquí, como se ha mencionado anteriormente, se prefieren sustancias solubles en alcohol y/o en disolventes orgánicos acuosos porque, por un lado, la granulación con soluciones puramente acuosas de aglutinantes, en particular, puede influir negativamente en el polvo de proteína de soja con sus principios activos, y por otro lado, porque el secado de un granulado de calcio y soja tratado con solución acuosa sólo es posible con mayor dificultad.

Para usarlos como tensioactivos que se añaden para poder humectar mejor los diversos polvos de material de soja y/o para poder suspenderse mejor el granulado de calcio y soja, debe recurrirse a dioctilsulfosuccinato de sodio, polisorbato, ésteres de ácidos grasos con polioxietilenglicerina y laurilsulfato de sodio.

La invención se ilustrará mediante algunos ejemplos:

ES 2 283 038 T3

Ejemplo 1

Preparación de un granulado de calcio y soja con 500 mg de calcio y 400 U.I. de vitamina D3

5 Con calentamiento, se mezclan uniformemente 125 partes en peso de carbonato de calcio, 25 partes en peso de sorbitol, 37 partes en peso de sacarosa, 400 partes en peso de maltodextrina, así como 4 partes en peso de aspartamo, agitando. Se humedece la mezcla con una solución que está constituida por 1,5 parte en peso de polisorbato, 16,8 partes en peso de jarabe de glucosa líquido (correspondiente a 13,5, sólido) en 50 partes en peso de etanol al 40% y se distribuye uniformemente durante 3 minutos. Se añaden 770 partes en peso de harina de soja y se calienta la mezcla
10 a 60-65°C mientras se agita, con lo que se efectúa la granulación. A continuación se seca el producto, pudiéndose efectuar mediante un secado al vacío y también mediante un secado continuo.

Al granulado tamizado para obtener partículas de 1,5 a 2,0 mm se añaden 400 U.I. de vitamina D3, así como aromatizantes. Una dosis de 14 g, además de 500 mg de iones de calcio y 400 U.I. de vitamina D3, contiene 7,7 g de
15 harina de soja, correspondiente a un contenido de 15,4 a 23 mg de isoflavonas (según el Technical Bulletin, 1 gramo de harina de soja contiene de 2 a 3 mg de isoflavonas). Colocado en agua y agitado brevemente, esta dosis da por resultado una suspensión lechosa de sabor agradable.

A lo que se presenta en el ejemplo 1, en lugar de harina de soja también pueden añadirse en el procesamiento
20 proteínas de soja, así como material de soja enriquecido con isoflavonas, dependiendo la cantidad necesaria de solución granuladora en cierto grado del material de soja usado.

En el caso de usarse sales de calcio orgánicas, también pueden mezclarse las sales de calcio con harina de soja y,
25 a continuación, granularse con una solución alcohólica o alcohólica acuosa de un aglutinante.

Ejemplo 2

Con glicerofosfato de calcio como compuesto de calcio

30 La preparación se efectúa análogamente a los ejemplos precedentes. En un granulador se mezclan 10 partes en peso de material de soja pulverulento con 5,2 partes en peso de glicerofosfato de calcio (correspondientes a 1000 mg de iones de calcio). Se calienta el producto a 50°C mientras se mezcla y se granula con una solución constituida por 0,7 parte en peso de etanol, 1 parte en peso de polietilenglicol 6000, que se funde, y 0,004 parte en peso de oleato de sorbitan (Tween®). Se seca el producto con agitación, preferentemente mediante vacío, se pasa a través de un tamiz
35 de 1 a 2 mm y se añaden 0,7 parte en peso de aromatizante, así como, si se desea, la cantidad correspondiente de edulcorante y, dado el caso, de colorante.

Una dosis de 16,2 g, correspondiente a 1000 mg de calcio y 20 a 30 mg de isoflavonas, da por resultado una bebida
40 que puede suspenderse bien.

Ejemplo 3

Preparación de un granulado de calcio y soja que contiene 160 mg de calcio, así como sustancias minerales (magnesio e hierro), oligoelementos, vitaminas y aminoácidos

45 En un granulador al vacío se introducen: 688 partes en peso de hidrogenofosfato de calcio, 44 partes en peso de carbonato de potasio, 286 partes en peso de dicitrato de trimagnesio, 21 partes en peso de gluconato de hierro, 625 partes en peso de clorhidrato de lisina, 12,5 partes en peso de mioinositol, 4000 partes en peso de maltodextrina, 60 partes en peso de aspartamo, 200 partes en peso de ácido cítrico, 363 partes en peso de sacarosa, mezclando
50 para formar una mezcla homogénea. Sobre esta mezcla se aplica una solución constituida por 15 partes en peso de polisorbato, 135 partes en peso de jarabe de glucosa líquido, disueltas en 490 partes en peso de etanol al 40%, y se distribuye uniformemente. A esta mezcla humedecida se añaden 8300 partes en peso de harina de soja y se calienta a 60°C mientras se agita, efectuándose de esta forma una granulación. Se seca el granulado húmedo mediante vacío con agitación, a una temperatura de 40 a 55°C. Al granulado seco y tamizado para obtener el tamaño de partículas deseado puede añadirse una mezcla de vitaminas del complejo B, vitamina C, así como vitaminas A, D y E, además
55 también oligoelementos como manganeso, cobre, cinc y, dado el caso, otros aminoácidos. Con aroma de naranja o de limón, con una dosis de 14 a 18 g (que contienen 8,3 g de harina de soja o, en su caso, 16,6 a 25 mg de isoflavonas) el producto da por resultado una bebida que puede suspenderse bien, y tiene sabor agradable.

60 Para lograr una desintegración óptima del granulado instantáneo, según la invención, preferentemente se granula el material de soja (por ejemplo, harina de soja), o bien, con un compuesto de calcio orgánico soluble, o bien con una mezcla de una carga apropiada y un compuesto de calcio inorgánico insoluble con ayuda de un aglutinante apropiado como, por ejemplo, jarabe de glucosa que contiene un humectante como por ejemplo polisorbato. De esta forma se asegura que se humecte bien el material de soja que contiene proteínas (por ejemplo, harina de soja) y no se formen
65 grumos y por ello tampoco tenga la desventaja de poderse suspender sólo difícilmente en una bebida. La carga y/o los compuestos de calcio solubles, a saber, se disuelven en la superficie, el producto de soja se incluye allí y el granulado instantáneo entonces puede suspenderse mucho mejor. Aquí demostró ser muy conveniente la adición de un polisorbato a un jarabe de glucosa como solución granuladora.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Granulado instantáneo basado en al menos un material de soja que contiene isoflavonas y al menos un compues-
to de calcio farmacéuticamente autorizado, con un aglutinante y una sustancia tensioactiva, **caracterizado** porque
por 500 a 1200 mg de iones de calcio el contenido de material de soja asciende a 0,1 hasta 10 g, así como porque
además está contenida una sustancia tensioactiva del grupo de dioctilsulfosuccinato de sodio, laurilsulfato de sodio,
polisorbatos y ésteres de ácidos grasos con polioxietilenglicerina.
- 10 2. Granulado instantáneo según la reivindicación 1, **caracterizado** porque por 500 a 1200 mg de iones de calcio el
contenido de isoflavonas asciende a 10 hasta 50 mg.
- 15 3. Granulado instantáneo según las reivindicaciones 1 ó 2, **caracterizado** porque el compuesto de calcio se encuen-
tra en forma inorgánica como carbonato, cloruro, fosfato o hidrogenofosfato, o en forma orgánica como glicerofosfato,
levulinato, malato o citrato.
- 20 4. Granulado instantáneo según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque además contiene vitami-
nas, en particular, vitamina D3, compuestos de flúor y/o aminoácidos.
- 25 5. Granulado instantáneo según la reivindicación 4, **caracterizado** porque por 500 a 1200 mg de iones de calcio
contiene de 100 a 1000, preferentemente de 200 a 800 U.I. de vitamina D3.
- 30 6. Granulado instantáneo según las reivindicaciones 1, 2 ó 3, **caracterizado** porque por 500 a 1200 mg de iones de
calcio contiene de 50 a 100 mg de monofluorofosfato de sodio.
- 35 7. Granulado instantáneo según una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado** porque contiene un aglutinante
que es soluble en un disolvente orgánico o un disolvente orgánico que contiene agua y preferentemente se selecciona
entre el siguiente grupo: polivinilpirrolidona, polietilenglicol 6000, jarabe de glucosa.
- 40 8. Granulado instantáneo según una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado** porque contiene el compuesto de
calcio en forma inorgánica, así como adicionalmente hasta 40% en peso, preferentemente de 5 a 35% en peso de al
menos una carga, en particular, del grupo de maltodextrina y alcoholes de azúcar.
- 45 9. Granulado instantáneo según una de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizado** porque además contiene al menos
una sustancia del grupo de aminoácidos, vitaminas, sustancias minerales y oligoelementos.
- 50 10. Granulado instantáneo según una de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso como medicamento.
- 55 11. Uso de un granulado instantáneo definido según una de las reivindicaciones 1 a 10, para la preparación de una
solución o suspensión de administración oral para la prevención y/o el tratamiento de la osteoporosis.
- 60
- 65