



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① Número de publicación: **2 343 294**

② Número de solicitud: 200802985

⑤ Int. Cl.:

A61K 31/593 (2006.01)

A61K 33/06 (2006.01)

A61K 31/35 (2006.01)

A61P 19/10 (2006.01)

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

② Fecha de presentación: **22.10.2008**

④ Fecha de publicación de la solicitud: **27.07.2010**

④ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
27.07.2010

⑦ Solicitante/s: **FARMALIDER, S.A.**
Aragoneses, 15
28108 Alcobendas, Madrid, ES

⑦ Inventor/es: **Jiménez Redondo, Ana María;**
Muñoz Ruiz, Ángel;
Sanz Menéndez, Nuria;
Martínez-Alzamora García, Fernando;
Gómez Calvo, Antonia y
Hernández Herrero, Gonzalo

⑦ Agente: **Rodríguez Pérez, Jesús**

⑤ Título: **Composición farmacéutica en forma sólida que contiene isoflavonas, una sal de calcio y vitamina D₃.**

⑤ Resumen:

Composición farmacéutica en forma sólida que contiene isoflavonas, una sal de calcio y vitamina D₃.

La presente invención se refiere a una nueva composición farmacéutica en forma sólida que comprende cantidades específicas de isoflavonas, iones calcio en forma de sal y vitamina D₃. También se refiere a la utilización de dicha composición para preparar polvos para suspensión oral, gránulos para suspensión oral, comprimidos efervescentes y comprimidos dispersables. Igualmente se refiere a los polvos para suspensión oral, gránulos para suspensión oral, los comprimidos efervescentes y comprimidos dispersables que se preparan con dicha composición. La composición de la invención se emplea para la prevención y/o el tratamiento de la osteoporosis en mujeres que se encuentran en etapas tempranas de la menopausia y que pueden padecer síntomas leves o moderados asociados a la menopausia debido a la reducción de los estrógenos.

ES 2 343 294 A1

ES 2 343 294 A1

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica en forma sólida que contiene isoflavonas, una sal de calcio y vitamina D₃.

5 **Campo de la técnica**

La presente invención se refiere a una nueva composición farmacéutica en forma sólida que contiene isoflavonas, iones calcio en forma de sal y vitamina D₃ para la prevención y/o el tratamiento de la osteoporosis.

10 **Estado de la técnica anterior**

Según la FAO (Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación), la osteoporosis es una enfermedad crónica, actualmente muy común en las personas mayores, sobre todo en mujeres, en los países industrializados. La enfermedad se caracteriza por una excesiva desmineralización de los huesos, lo cual se traduce en una disminución de la masa ósea y de su resistencia mecánica, generando debilidad y fragilidad en los huesos.

Los huesos son un tejido dinámico que constantemente experimenta resorción y formación del mismo. La formación de hueso supera a la resorción en niños en edad de crecimiento, está en equilibrio en adultos sanos y está por detrás de la resorción después de la menopausia y en personas ancianas.

En los países occidentales se ha reconocido que la osteoporosis representa uno de los problemas de salud más importantes que afecta a las mujeres y personas ancianas en general, afectando significativamente las expectativas y la calidad de vida. De hecho, la osteoporosis es la principal causa de fracturas óseas en mujeres en edad postmenopáusica.

Existen varias alternativas para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. La utilización de hormonas fue una de las primeras que se emplearon, pero debido a las dudas sobre su seguridad, y a la disponibilidad de otros fármacos, el papel del tratamiento hormonal ha ido cambiando.

También se ha descrito el empleo de flúor para aumentar la densidad ósea. Por ejemplo, en la solicitud de patente PCT WO-A-03/055500 se describe una composición farmacéutica oral en forma de comprimidos masticables, granulados efervescentes o comprimidos efervescentes que contiene una sal con iones fluoruro, vitamina D y calcio elemental en forma de sal.

Entre los fármacos que se emplean para prevenir la pérdida de masa ósea se pueden mencionar los bisfosfonatos (por ejemplo alendronato o etidronato), calcitonina, que es una hormona producida por la glándula tiroides que interviene en el metabolismo del calcio y del fósforo, y moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (por ejemplo raloxifeno).

No obstante, se considera que unos de los mejores tratamientos de la osteoporosis es la prevención. Así, una ingesta adecuada de calcio y la práctica de ejercicio físico durante la adolescencia y la juventud puede incrementar la masa ósea, lo cual redundará en una reducción de la pérdida de masa ósea y en un menor riesgo de fractura en años posteriores.

Es bien conocido también que el complemento de la dieta con una combinación de calcio y vitamina D puede influir positivamente en la remineralización de los huesos. El calcio es uno de los principales minerales del cuerpo humano, encontrándose más del 99% del mismo en los huesos, y su absorción se ve favorecida por la presencia de vitamina D.

En los artículos Chapuy *et al.*, N. Engl. J. Med., 1992;327(23): 1637-1642, Chapuy *et al.*, BMJ, 1994;308:1081-1082, Dawson-Hughes *et al.*, N. Engl. J. Med. 1997;337:670-676, Chapuy *et al.*, Osteoporos Int. 2002;13:257-264 y Jackson *et al.*, N. Engl. J. Med. 2006;354:669-683 se describe que el complemento de la dieta con vitamina D₃ y calcio reduce el riesgo de fracturas no vertebrales entre personas, de edad avanzada, en particular entre mujeres.

En la solicitud de patente PCT WO-A-92/19251 se describen complementos nutricionales que incluyen la sal cálcica de una mezcla de ácido cítrico y ácido málico y vitamina D. En una realización preferente, el complemento también incluye un estrógeno.

En la solicitud de patente PCT WO-A-96/09036 se describen comprimidos para el tratamiento de la osteoporosis que comprenden 400 U.I. (unidades internacionales equivalentes a 10 µg) de vitamina D₃ y 500 mg de iones calcio.

En los metaanálisis llevados a cabo por Bischoff-Ferrari HA *et al.*, con 9.820 sujetos procedentes de siete ensayos clínicos, publicado en JAMA, 2005; 293(18): 2257-64 y por Boonen S. *et al.*, con 54.592 sujetos procedentes de nueve ensayos clínicos, publicado en J. Clin. Endocrinol. Metab., 2007; 92(4): 1415-23, se concluye que una dosis de Vitamina D de entre 700 y 800 UI/día, con o sin un suplemento de calcio, da como resultado una reducción de un 26% del riesgo relativo de sufrir una fractura de cadera y de un 23% de fracturas no-vertebrales en comparación con el empleo de calcio solo o placebo. Sin embargo, cuando se analiza el valor terapéutico de la Vitamina D en combinación con calcio, o en caso contrario sin la administración de calcio, se observa que solamente la combinación de Vitamina D oral con calcio reduce el riesgo de fracturas de cadera, siendo esta reducción del riesgo de fracturas equivalente a un 25%, respecto al empleo de Vitamina D en monoterapia.

ES 2 343 294 A1

En una revisión de Boonen *et al.*, J. Intern. Med., 2006, 259(6), 539-552, se indica que el complemento con la combinación de calcio y vitamina D es un componente esencial para el tratamiento de la osteoporosis. También se hace referencia a que el cumplimiento de la prescripción médica es fundamental para optimizar la eficacia clínica.

5 En el estado de la técnica también se describe la administración de fitoestrógenos, por ejemplo isoflavonas, para la prevención y/o el tratamiento de la osteoporosis.

En el artículo Potter *et al.*, Am. J. Clin. Nutr. 1998;68(suppl): 1375S-9S, se describe que la administración diaria de 90 mg de isoflavonas durante 24 semanas incrementa significativamente el contenido y la densidad de la masa ósea en la columna lumbar de mujeres postmenopáusicas.

En el artículo de Alekel *et al.*, Am. J. Clin. Nutr., 2000; 72(3): 844-52, se describen los resultados de un ensayo realizado a lo largo de 24 semanas en mujeres perimenopáusicas y se concluye que la proteína de soja rica en isoflavonas a una dosis diaria de 80,4 mg de isoflavonas combinada con dosis bajas de calcio (160 mg) y Vitamina D atenúa la pérdida de masa ósea en las vértebras lumbares de dichas mujeres.

En los artículos publicados por Chen *et al.*, en J. Clin. Endocrinol. Metab., 2003; 88(10): 4740-7 y Menopause. 2004; 11(3): 246-254, se describe que la administración diaria a mujeres postmenopáusicas de una combinación que contiene 80 mg de isoflavonas de soja con dosis bajas de calcio (500 mg) y de vitamina D₃ (125 U.I.) incrementa la mineralización ósea tras 12 meses de tratamiento, preferentemente en aquellas mujeres con niveles bajos de masa ósea o que se encuentran en una etapa tardía de la postmenopausia.

En el metaanálisis llevado a cabo por Ma *et al.* con 608 sujetos de diez estudios clínicos, publicado en Clin. Nutr., 2008; 27(1): 57-64, se concluye que la administración de dosis superiores a 90 mg/día de isoflavonas atenúa la pérdida de la masa ósea de la columna vertebral en mujeres postmenopáusicas.

En el artículo de Morabito *et al.*, J. Bone Miner. Res., 2002; 17(10): 1904-12, se describe que la administración diaria del fitoestrógeno genisteína a dosis de 54 mg/día o de una terapia hormonal sustitutiva durante 1 año incrementa en ambos casos la densidad de la masa ósea en la cadera y en la columna lumbar.

En el artículo de Marini *et al.*, Ann. Intern. Med., 2007; 146(12): 839-847, se describe que el tratamiento de mujeres postmenopáusicas osteopénicas con la combinación del fitoestrógeno genisteína a dosis de 54 mg más dosis bajas de calcio (500 mg) y Vitamina D (400 U.I.) durante 2 años tiene efectos positivos sobre la densidad ósea de las mismas.

En el artículo de Mucci *et al.*, Minerva Ginecol., 2006; 58(4): 323-334, se describe una formulación para el tratamiento de síntomas menopáusicos vasomotores que contiene isoflavonas de soja, lactobacilos, calcio, vitamina D₃, magnesio y extracto de corteza de magnolia.

En la solicitud de patente PCT WO-A-2007/021166 se describen composiciones que contienen isoflavonas y que se emplean en el tratamiento de los trastornos y síntomas fisiológicos menopáusicos.

En la solicitud de patente europea EP-A-1481676 se describen composiciones farmacéuticas orales útiles para el tratamiento de mujeres afectadas por trastornos menopáusicos. Dichas composiciones contienen bacterias lácticas e isoflavonas de soja.

En la patente norteamericana US 5654011 se describe un complemento dietético para mujeres postmenopáusicas que contiene minerales (calcio, magnesio, boro, cobre, manganeso, hierro, cromo y cinc), vitaminas (D, B₁₂, B₆, E y C) y que además contiene fitoestrógenos.

En el artículo M. Kido, Clin. Calcium., 2005; 15(6): 1042-1044, se describe que la osteoporosis se puede prevenir con una dieta apropiada y ejercicio físico. Entre los suplementos dietéticos que pueden aumentar la densidad ósea se encuentran el calcio, la vitamina D, la vitamina K y las isoflavonas. También advierte que el uso combinado de multivitaminas y multiminerales con calcio o vitamina D puede conducir a una hipercalcemia y puede ser tóxico.

En la solicitud de patente europea EP-A-0931549 se describe un granulado instantáneo que contiene 500 mg de calcio, 400 U.I. de vitamina D₃ y 7,7 g de harina de soja, que corresponde a un contenido de entre 15,4 y 23 mg de isoflavonas. Dicho granulado contiene un agente tensioactivo para mejorar la humectabilidad de la harina de soja y para conseguir una mejor suspensión del granulado en agua antes de su administración.

A pesar de todo lo referido en el estado de la técnica, sigue existiendo la necesidad de poder disponer de una formulación farmacéutica que contenga una combinación apropiada de isoflavonas, vitamina D₃ y un compuesto de calcio para la prevención y/o el tratamiento de la osteoporosis en mujeres que se encuentran en una fase temprana de la menopausia, que evite el tener que recurrir a varios productos para seguir el tratamiento médico prescrito y que asegure un buen grado de cumplimiento al tratarse de una tratamiento prolongado.

Objeto de la invención

Por tanto, el objeto de la invención es una composición farmacéutica en forma sólida que comprende isoflavonas, iones calcio en forma de sal y vitamina D₃. También forma parte del objeto de la invención la utilización de dicha composición farmacéutica para la preparación de un polvo o granulado para suspensión oral, de un comprimido efervescente y de un comprimido dispersable.

Forma parte también del objeto de la invención un polvo para suspensión oral que comprende dicha composición farmacéutica.

Forma igualmente parte del objeto de la invención un granulado para suspensión oral que comprende dicha composición farmacéutica.

También forma parte del objeto de la invención un comprimido efervescente que comprende dicha composición farmacéutica.

Igualmente forma parte del objeto de la invención un comprimido dispersable que comprende dicha composición farmacéutica.

Descripción detallada de la invención

El objeto de la presente invención es una composición farmacéutica sólida que comprende, por cada 500 a 2.000 mg de iones calcio en forma de sal,

a) entre 40 y 120 mg de isoflavonas de soja y

b) entre 600 y 1.200 U.I. de vitamina D₃.

Los autores de esta invención han desarrollado una composición farmacéutica en forma sólida con isoflavonas, un compuesto de calcio y vitamina D₃ para la prevención y/o el tratamiento de la osteoporosis que puede emplearse para preparar polvos o gránulos para suspensión oral, comprimidos efervescentes y comprimidos dispersables, que evita el tener que recurrir a varios productos para seguir el tratamiento médico prescrito, y que, con ello, se asegura un buen grado de cumplimiento, en particular en el caso de tratamientos prolongados.

La sal de calcio

Los iones calcio presentes en la composición farmacéutica de la invención proceden de una sal. Las sales de calcio que se emplean como fuente de iones calcio pueden ser orgánicas o inorgánicas. Entre ellas se pueden mencionar por ejemplo: carbonato de calcio, bicarbonato de calcio, cloruro de calcio, fluoruro de calcio, fluorofosfato de calcio, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio monobásico, fosfato de calcio tribásico, pirofosfato de calcio, sulfato de calcio, acetato de calcio, propionato de calcio, glucarato de calcio, lactato de calcio, dicitrato tricálcico, citrato monocalcico, gluconato de calcio, glutamato de calcio, lactobionato de calcio, levulinato de calcio, pantotenato de calcio, la sal hemicálcica del ácido pantoténico, fenilpiruvato de calcio, ascorbato de calcio, glucoheptonato de calcio, tartrato de calcio, malato de calcio y glicerofosfato de calcio.

Preferentemente, la sal de calcio se selecciona de entre el grupo consistente en carbonato de calcio, cloruro de calcio, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio monobásico, fosfato de calcio tribásico, lactato de calcio, dicitrato tricálcico, citrato monocalcico, gluconato de calcio y/o mezclas de tales sales.

De forma especialmente preferente, la sal de calcio se selecciona de entre el grupo consistente en carbonato de calcio, lactato de calcio, dicitrato tricálcico, gluconato de calcio y/o mezclas de tales sales.

De forma particularmente preferente, la sal de calcio es carbonato de calcio.

Las sales de calcio anteriormente mencionadas se encuentran disponibles en el mercado y se pueden obtener, por ejemplo, a través de las empresas Sigma Aldrich, Merck, Solvay Österreich GmbH, Specialty Minerals, DMV, Particle Dynamics Inc., Società Generale per l'Industria della Magnesia S.p.A., J.M. Huber Corporation, Omya SAS, Shanghai Dayu Biochemistry CO. Ltd., Magnesia GmbH, Rhodia Organic Fine Ltd, o JRS Pharma Ltd.

El contenido de sal de calcio presente en la composición de la invención es tal que proporciona entre 500 y 2.000 mg de iones calcio, preferentemente entre 800 y 1.500 mg, en especial entre 900 y 1.400 mg, y en particular entre 1.000 y 1.200 mg de iones calcio.

Así, por ejemplo en caso de emplear carbonato de calcio, para proporcionar 500 mg de iones calcio es necesario utilizar 1.250 mg de carbonato de calcio.

ES 2 343 294 A1

Las isoflavonas de soja

Las isoflavonas son compuestos polifenólicos que se encuentran ampliamente distribuidas en el reino vegetal. Se han descrito más de 700 de ellas. Sin embargo, las isoflavonas que tienen efectos estrogénicos pertenecen a un pequeño subgrupo y son casi exclusivamente de la familia de las leguminosas, denominándose normalmente como “fitoestrógenos”.

Las judías de soja constituyen la fuente de isoflavonas estrogénicas más importante en la dieta de las personas.

En la soja, las isoflavonas se encuentran principalmente en forma de glicósidos, esto es, la molécula de isoflavona está unida a una molécula de azúcar, principalmente glucosa. Tras la ingestión de la soja, el resto azúcar de la molécula es hidrolizado por la acción de los ácidos gástricos y por la fermentación de las bacterias intestinales. De esta forma se libera la isoflavona en forma de aglicón, que es absorbida y pasa al flujo sanguíneo.

Entre los glicósidos de las isoflavonas de soja se encuentran: genistina, daidzina y glicitina. Sus respectivos aglicones se denominan genisteína, daidzeína y gliciteína.

Las isoflavonas de soja que figuran en la composición de la invención pueden incorporarse a la misma en forma de harina de soja, harina de soja desgrasada, polvo de proteína de soja o sus mezclas. Sin embargo, resulta preferente utilizar un extracto de isoflavonas de soja que contiene las isoflavonas en forma de los glicósidos genistina, daidzina y glicitina.

En el mercado pueden encontrarse tales extractos, por ejemplo bajo la denominación SOLGEN 40 (Soybean isoflavone dry extract 40%) comercializado por la compañía Solbar Plant Extracts Ltd. Dicho extracto contiene un 40% en peso de isoflavonas de soja.

También se pueden incorporar las isoflavonas de soja en forma de nanopartículas, por ejemplo tales como las descritas en la solicitud de patente WO-A-2007/000192.

La composición farmacéutica de la invención contiene entre 40 y 120 mg de isoflavonas de soja por cada 500 a 2.000 mg de iones calcio en forma de sal, preferentemente entre 60 y 100 mg, con especial preferencia entre 70 y 90 mg y en particular entre 75 y 85 mg.

Cantidades especialmente preferentes son: 80 mg de isoflavonas de soja por cada 1.000 mg de iones calcio en forma de sal y 80 mg de isoflavonas de soja por cada 1.200 mg de iones calcio en forma de sal.

La vitamina D₃

La vitamina D se asocia a la prevención del raquitismo y es esencial para una adecuada absorción del calcio. La vitamina D es una vitamina liposoluble que incluye diferentes formas con estructura de esterol abierta. Los representantes más importantes son: vitamina D₂ (ergocalciferol) y vitamina D₃ (colecalfiferol), aunque también se pueden mencionar la vitamina D₁ (compuesto molecular de ergocalciferol con lumisterol en proporción 1:1), la vitamina D₄ (22-dihidroergocalciferol) y la vitamina D₅ (sitocalciferol).

En la composición farmacéutica de la invención, la vitamina D₃ se puede incorporar o bien como tal o bien en forma de un concentrado en polvo. Por ejemplo, en el mercado está disponible el producto Dry Vitamin D₃ Type 100 CWS, comercializado por la compañía DSM. Dicho producto es un concentrado de colecalfiferol en polvo que contiene, como excipientes, dl- α -tocoferol, aceite de soja parcialmente hidrogenado, gelatina bovina hidrolizada, sacarosa y almidón de maíz. El contenido en vitamina D₃ de este concentrado es de 100.000 U.I. por gramo de concentrado.

Alternativamente, también se puede incorporar la vitamina D₃ en forma de nanopartículas.

Con frecuencia, el contenido de vitamina D₃ se expresa en unidades internacionales (U.I), donde 1 U.I. equivale a 0,025 μ g de vitamina D₃.

La composición farmacéutica de la invención contiene entre 600 y 1.200 U.I. de vitamina D₃ por cada 500 a 2.000 mg de iones calcio en forma de sal, preferentemente entre 700 y 1.000 U.I. y en especial entre 750 y 900 U.I. Los valores especialmente preferentes son 800 U.I. por cada 1.000 mg de iones calcio en forma de sal, 880 U.I. por cada 1.000 mg de iones calcio en forma de sal, 800 U.I. por cada 1.200 mg de iones calcio en forma de sal y 880 U.I. por cada 1.200 mg de iones calcio en forma de sal.

Las composiciones farmacéuticas de la invención especialmente preferentes son aquellas que contienen las combinaciones de iones calcio, isoflavonas de soja y vitamina D₃ que se muestran en las Tablas I a IV:

65

ES 2 343 294 A1

TABLA I

| Componente | Cantidad |
|------------------------------|----------|
| Iones calcio en forma de sal | 1.000 mg |
| Isoflavonas de soja | 80 mg |
| Vitamina D ₃ | 800 U.I. |

TABLA II

| Componente | Cantidad |
|------------------------------|----------|
| Iones calcio en forma de sal | 1.000 mg |
| Isoflavonas de soja | 80 mg |
| Vitamina D ₃ | 880 U.I. |

TABLA III

| Componente | Cantidad |
|------------------------------|----------|
| Iones calcio en forma de sal | 1.200 mg |
| Isoflavonas de soja | 80 mg |
| Vitamina D ₃ | 800 U.I. |

TABLA IV

| Componente | Cantidad |
|------------------------------|----------|
| Iones calcio en forma de sal | 1.200 mg |
| Isoflavonas de soja | 80 mg |
| Vitamina D ₃ | 880 U.I. |

ES 2 343 294 A1

Forma parte también del objeto de la invención la utilización de la composición de la invención para la preparación de un polvo o granulado para suspensión oral, un comprimido efervescente y un comprimido dispersable.

5 La composición farmacéutica de la invención es útil para la prevención y/o el tratamiento de la osteoporosis en mujeres que se encuentran en una etapa temprana de la menopausia y que también pueden padecer síntomas vasomotores leves a moderados, especialmente sofocos, debido a la falta de estrógenos.

10 Forma parte también del objeto de la invención un polvo o granulado para suspensión oral que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición farmacéutica en forma sólida de la invención y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. El polvo para suspensión oral es un producto pulverulento finamente dividido destinado a ser suspendido en agua antes de ser administrado. El gránulo para suspensión oral es un producto pulverulento o un conjunto de agregados secos suficientemente resistentes para su manejo destinado a ser suspendido en agua antes de ser administrado. Dicho polvo o granulado puede prepararse empleando métodos bien conocidos por el experto en la materia, por ejemplo aquellos que figuran en manuales de tecnología farmacéutica como "Remington The Science and Practice of Pharmacy", 20ª edición, Lippincott, Williams & Wilkins, Filadelfia, 2000 [ISBN: 0-683-306472], Por ejemplo, y en el caso del polvo para suspensión oral, se puede preparar mediante un procedimiento que incluye el pesado de los componentes individuales y la homogeneización de los mismos en un mezclador apropiado para la mezcla en seco de productos sólidos. También se puede preparar mediante granulación en húmedo, obteniéndose así el granulado para suspensión oral. Una vez se ha obtenido un producto homogéneo, el polvo o granulado para suspensión oral preferentemente se acondiciona en forma de monodosis. Una monodosis puede consistir, por ejemplo, en un sobre cerrado herméticamente que contiene la cantidad de polvo para suspensión oral para preparar una suspensión extemporánea. De este modo se facilita la dosificación correcta por parte del paciente, ya que sabe que debe tomarse todo el contenido del sobre. Los sobres pueden estar formados por una capa externa de papel, una capa intermedia de aluminio y una capa interna de polietileno o polietilenos modificados. Dichos sobres se pueden preparar mediante procedimientos que se encuentran a disposición del experto en la materia.

30 Entre los excipientes farmacéuticamente aceptables que se pueden incluir en el polvo para suspensión oral se encuentran agentes antiapelmazantes como sílice coloidal anhidra, fosfato cálcico tribásico, trisilicato de magnesio, talco; agentes lubricantes como estearato de magnesio, estearato de calcio, gliceril palmitoestearato, óxido de magnesio, benzoato de sodio, lauril sulfato de sodio, estearil fumarato de sodio, ácido esteárico, talco, behenato de glicerina; agentes suspensores como goma xantana, goma guar, ácido algínico, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa sódica o cálcica, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropil alginato, celulosa microcristalina o en polvo, sílice coloidal anhidra, dextrinas, gelatinas, caolín, silicato aluminico magnésico, maltitol, povidona, ésteres sorbitanos, tragacanto; agentes aglutinantes como trisilicato de magnesio, celulosa, almidón, talco, polivinipirrolidona, fosfato de calcio tribásico; agentes dispersantes como hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, poloxámeros o ésteres de sorbitano; agentes edulcorantes como aspartamo, manitol, sorbitol, sacarina de sodio, ciclamato de sodio, sacarosa, dextrosa, fructosa, glucosa, inulina, isomaltosa, lactitol, maltosa, maltol, manitol, sucralosa, trehalosa, xilitol, taumatina; agentes aromatizantes y saborizantes, y/o mezclas de los mismos.

40 Entre los excipientes farmacéuticamente aceptables que se pueden incluir en el granulado para suspensión oral se encuentran los mismos que para el polvo para suspensión oral, pero utilizando un vehículo líquido para la aglutinación de los componentes sólidos, por ejemplo agua purificada.

45 Preferentemente, el polvo o el granulado para suspensión oral comprenden como excipientes manitol, sílice coloidal anhidra, goma xantana e hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución. En una realización especialmente preferente, el polvo o el granulado para suspensión oral comprenden además un sistema edulcorante y agentes aromatizantes. El vehículo líquido para la aglutinación es la única diferencia sustancial entre ambas formas farmacéuticas.

50 Una monodosis de polvo o granulado para suspensión oral especialmente preferente comprende 1.000 mg de iones calcio en forma de sal, 800 U.I. de vitamina D₃, 80 mg de isoflavonas de soja, entre 420 y 500 mg de manitol, entre 50 y 70 mg de sílice coloidal anhidra, entre 80 y 100 mg de goma xantana, entre 80 y 120 mg de hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución.

55 Otra monodosis de polvo o granulado para suspensión oral especialmente preferente comprende 1.000 mg de iones calcio en forma de sal, 880 U.I. de vitamina D₃, 80 mg de isoflavonas de soja, entre 420 y 500 mg de manitol, entre 50 y 70 mg de sílice coloidal anhidra, entre 80 y 100 mg de goma xantana, entre 80 y 120 mg de hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución.

60 Otra monodosis de polvo o granulado para suspensión oral especialmente preferente comprende 1.200 mg de iones calcio en forma de sal, 800 U.I. de vitamina D₃, 80 mg de isoflavonas de soja, entre 420 y 500 mg de manitol, entre 50 y 70 mg de sílice coloidal anhidra, entre 80 y 100 mg de goma xantana, entre 80 y 120 mg de hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución.

65 Otra monodosis de polvo o granulado para suspensión oral especialmente preferente comprende 1.200 mg de iones calcio en forma de sal, 880 U.I. de vitamina D₃, 80 mg de isoflavonas de soja, entre 420 y 500 mg de manitol, entre 50 y 70 mg de sílice coloidal anhidra, entre 80 y 100 mg de goma xantana, entre 80 y 120 mg de hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución.

ES 2 343 294 A1

En una realización especialmente preferente, el sobre monodosis de polvo o granulado para suspensión comprende además entre 10 y 14 mg de sacarina sódica y entre 20 y 100 mg de agentes aromatizantes y saborizantes.

5 Las características físico-químicas de los excipientes, así como el nombre de los productos comerciales bajo los que se comercializan se pueden encontrar en el libro de R.C. Rowe *et al.*, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 4ª edición, Pharmaceutical Press, Londres, 2003 [ISBN: 0-85369-472-9].

10 Forma parte también del objeto de la invención un comprimido efervescente que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición farmacéutica en forma sólida de la invención, un sistema generador de anhídrido carbónico y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Además de la composición de la invención, los comprimidos efervescentes incluyen un sistema sólido para generar anhídrido carbónico, generalmente un carbonato y/o un bicarbonato de metal alcalino, tal como bicarbonato de sodio o de potasio, junto a un ácido orgánico o una sal ácida del mismo, que reaccionan rápidamente en presencia de agua. Entre los ácidos orgánicos se pueden mencionar: ácido cítrico, ácido tartárico, ácido ascórbico, ácido málico, ácido fumárico y ácido maleico. Preferentemente se emplea 15 ácido cítrico.

En el comprimido efervescente se pueden incluir además otros excipientes, por ejemplo agentes diluyentes como lactosa, fosfato cálcico, sulfato cálcico, carboximetilcelulosa cálcica, celulosa microcristalina o en polvo, acetato de celulosa, dextratos, dextrinas, dextrosa, fructosa, palmitoestearato de glicerina, caolín, lactitol, carbonato magnésico, óxido de magnesio, maltitol, maltodextrinas, maltosa, polimetacrilatos, almidón pregelatinizado, cloruro de sodio, almidón, sucrosa, sacarosa; agentes aglutinantes como polivinilpirrolidona, trisilicato de magnesio, celulosa, almidón, talco, fosfato calcio tribásico; agentes edulcorantes como manitol, sorbitol, sacarina de sodio, ciclamato de sodio, aspartamo, sacarosa, dextrosa, fructosa, glucosa, inulina, isomaltosa, lactitol, maltosa, maltol, manitol, sucralosa, trehalosa, xilitol, taumatina; agentes lubricantes como estearato de magnesio, estearato de calcio, gliceril palmitoestearato, óxido de magnesio, benzoato de sodio, lauril sulfato de sodio, estearil fumarato de sodio, ácido esteárico, talco, behenato de glicerina, polietilenglicol; agentes antiespumantes como emulsión de simeticona; vehículo para aglutinación como agua purificada; agentes aromatizantes y saborizantes, y/o mezclas de los mismos. Los excipientes se seleccionan para conseguir un grado de friabilidad y dureza que sean apropiados tanto para mantener la forma del comprimido durante todo el período de fabricación y de validez del producto, como para asegurar que se 25 disgregan completamente en agua en el período de tiempo establecido en las monografías vigentes para dicha forma farmacéutica. Dicha selección es una tarea que lleva a cabo habitualmente el experto en la materia.

Un comprimido efervescente especialmente preferente comprende como excipientes ácido cítrico anhidro, bicarbonato sódico, lactosa monohidrato, polivinilpirrolidona, polietilenglicol 6000 y un agente antiespumante. En una 35 realización especialmente preferente, el comprimido efervescente comprende además un sistema edulcorante y agentes aromatizantes y saborizantes.

En una realización preferente, el comprimido efervescente comprende, como sistema generador de anhídrido carbónico, entre 3.000 y 5.000 mg de ácido cítrico anhidro y entre 200 y 300 mg de bicarbonato de sodio y entre 2.500 y 40 3.000 mg de carbonato de calcio, en especial entre 3.500 y 4.500 mg de ácido cítrico anhidro, y entre 220 y 280 mg de bicarbonato de sodio y entre 2.500 y 3.000 mg de carbonato de calcio, y en particular entre 3.900 y 4.100 mg de ácido cítrico anhidro y entre 240 y 260 mg de bicarbonato de sodio y entre 2.500 y 3.000 mg de carbonato de calcio.

Un comprimido efervescente especialmente preferente comprende 1.000 mg de iones calcio en forma de carbonato, 45 800 U.I. de vitamina D₃, 80 mg de isoflavonas de soja, entre 3.900 y 4.100 mg de ácido cítrico anhidro, entre 240 y 260 mg de bicarbonato de sodio, entre 320 y 420 mg de lactosa monohidrato, entre 10 y 20 mg de polivinilpirrolidona K25, entre 150 y 180 mg de polietilenglicol 6000 y entre 0,5 y 5 mg de emulsión de simeticona como agente antiespumante.

Otro comprimido efervescente especialmente preferente comprende 1.000 mg de iones calcio en forma de carbo- 50 nato, 880 U.I. de vitamina D₃, 80 mg de isoflavonas de soja, entre 3.900 y 4.100 mg de ácido cítrico anhidro, entre 240 y 260 mg de bicarbonato de sodio, entre 320 y 420 mg de lactosa monohidrato, entre 10 y 20 mg de polivinilpirrolidona K25, entre 150 y 180 mg de polietilenglicol 6000 y entre 0,5 y 5 mg de emulsión de simeticona como agente antiespumante.

Otro comprimido efervescente especialmente preferente comprende 1.200 mg de iones calcio en forma de carbo- 55 nato, 800 U.I. de vitamina D₃, 80 mg de isoflavonas de soja, entre 3.900 y 4.100 mg de ácido cítrico anhidro, entre 240 y 260 mg de bicarbonato de sodio, entre 320 y 420 mg de lactosa monohidrato, entre 10 y 20 mg de polivinilpirrolidona K25, entre 150 y 180 mg de polietilenglicol 6000 y entre 0,5 y 5 mg de emulsión de simeticona como agente antiespumante.

Otro comprimido efervescente especialmente preferente comprende 1.200 mg de iones calcio en forma de carbo- 60 nato, 880 U.I. de vitamina D₃, 80 mg de isoflavonas de soja, entre 3.900 y 4.100 mg de ácido cítrico anhidro, entre 240 y 260 mg de bicarbonato de sodio, entre 320 y 420 mg de lactosa monohidrato, entre 10 y 20 mg de polivinilpirrolidona K25, entre 150 y 180 mg de polietilenglicol 6000 y entre 0,5 y 5 mg de emulsión de simeticona como agente antiespumante. 65

En una realización especialmente preferente, el comprimido efervescente comprende además entre 10 y 20 mg de sacarina sódica, entre 50 y 75 mg de ciclamato sódico y entre 5 y 25 mg de agentes aromatizantes y saborizantes.

ES 2 343 294 A1

Las características físico-químicas de los excipientes, así como el nombre de los productos comerciales bajo los que se comercializan se pueden encontrar en el libro "Handbook of Pharmaceutical Excipients" ya mencionado.

5 Los comprimidos efervescentes se pueden fabricar de acuerdo con procedimientos que son bien conocidos en el estado de la técnica, tal como se describe en el libro de Remington ya mencionado. Por ejemplo, se pueden preparar mediante un procedimiento que incluye el pesado de los componentes, la granulación de parte de los mismos de manera conjunta o separada en uno o más granulados y su posterior homogeneización con el resto de los componentes de la formulación en un mezclador adecuado para su posterior compresión. También se puede preparar por mezcla seca de los componentes de la formulación y compresión. Una vez obtenidos unos comprimidos homogéneos, éstos se acondicionan preferentemente en un material que los proteja de la luz y la humedad. Por ejemplo, en tubo con tapón dotado de sistema desecante y cierre, o en blister aluminio-aluminio o en blister de PVC/Aclar-aluminio. Los tubos pueden estar formados por polipropileno y los tapones por polietileno con gel blanco desecante. Todos los componentes de los materiales de acondicionamiento indicados se pueden preparar mediante procedimientos que se encuentran a disposición del experto en la materia.

15 Forma parte también del objeto de la invención un comprimido dispersable, eventualmente recubierto, destinado a ser dispersado en agua antes de su administración, dando lugar a una dispersión homogénea que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición farmacéutica en forma sólida de la invención, y un sistema disgregante. Dicho comprimido dispersable puede prepararse empleando métodos bien conocidos por el experto en la materia, por ejemplo aquellos que figuran en manuales de tecnología farmacéutica como el libro de Remington ya mencionado. Por ejemplo, se puede preparar mediante un procedimiento que incluye el pesado de los componentes individuales y la homogeneización de los mismos en un mezclador apropiado para la mezcla en seco de productos sólidos. También se puede preparar mediante granulación en húmedo. Una vez se ha obtenido un producto homogéneo, el polvo o granulado se comprime dando lugar a los comprimidos dispersables, los cuales se pueden acondicionar, por ejemplo, en blisteres de PVC-aluminio, PVC/PVDC-Aluminio o Aluminio-Aluminio. Además de una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición de la invención, los comprimidos dispersables incluyen un sistema disgregante sólido que, en contacto con el agua, provocan una rápida disgregación del comprimido, generalmente un agente desintegrante tal como ácido algínico, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, celulosa microcristalina o en polvo, sílice coloidal anhidra, croscarmelosa de sodio, crospovidona, silicato aluminico magnésico, metilcelulosa, povidona, alginato sódico, almidón glicolato de sodio, almidón o almidón pregelatinizado y/o mezclas de los mismos. Además, en el comprimido dispersable se pueden incluir otros excipientes, por ejemplo agentes diluyentes como lactosa, fosfato cálcico, sulfato cálcico, carboximetilcelulosa cálcica, celulosa microcristalina o en polvo, acetato de celulosa, dextratos, dextrinas, dextrosa, fructosa, gliceril palmitoestearato, caolín, lactitol, carbonato magnésico, óxido de magnesio, maltitol, maltodextrinas, maltosa, polimetacrilatos, almidón pregelatinizado, cloruro de sodio, almidón, sucrosa, sacarosa; agentes disgregantes, agentes aglutinantes como polivinilpirrolidona, trisilicato de magnesio, celulosa, almidón, talco, fosfato cálcico tribásico; agentes edulcorantes como manitol, sorbitol, sacarina de sodio, ciclamato de sodio, aspartato, sacarosa, dextrosa, fructosa, glucosa, inulina, isomaltosa, lactitol, maltosa, maltol, manitol, sucralosa, trehalosa, xilitol, taumatina; agentes lubricantes como estearato de magnesio, estearato de calcio, gliceril palmitoestearato, óxido de magnesio, benzoato de sodio, lauril sulfato de sodio, estearil fumarato de sodio, ácido esteárico, talco, behenato de glicerina, polietilenglicol, agentes aromatizantes y saborizantes, y/o mezclas de los mismos.

En el caso de comprimidos dispersables recubiertos, además de los excipientes anteriormente mencionados para los comprimidos dispersables, habría que incluir aquellos relacionados con la formación del recubrimiento, que comprenden polímeros formadores de película como hidroxipropilmetilcelulosa, Eudragit[®], Acetofalato de celulosa, ftalatos de hidroxipropilmetilcelulosa, acetofalato de polivinilo, ácido algínico y sus derivados, hidrogenofalato de celulosa, etilcelulosa, plastificantes como polilenglicol, glicerina, triacetina, polietilenglicol, monoglicéridos acetilados, ésteres de ftalato, aceite de ricino, ésteres de ácido sebácico, siliconas, disolventes como metanol, cloruro de metileno, isopropanol, acetona, agua purificada, acetato de etilo, isopropanol, etanol y agentes colorantes y/o mezclas de los mismos.

Los excipientes se seleccionan para conseguir un grado de friabilidad y dureza que sean apropiados para mantener la forma del comprimido durante todo el período de fabricación y de validez del producto, así como unas características de disgregación adecuadas. Dicha selección es una tarea que lleva a cabo habitualmente el experto en la materia.

Un comprimido dispersable especialmente preferente comprende, como excipientes, celulosa microcristalina, almidón, almidón pregelatinizado, crospovidona y estearil fumarato de sodio. En una realización especialmente preferente, el comprimido dispersable comprende además un sistema edulcorante y agentes aromatizantes y saborizantes.

Un comprimido dispersable especialmente preferente comprende 1.000 mg de iones calcio en forma de sal, 800 U.I. de vitamina D₃, 80 mg de isoflavonas de soja, entre 860 y 1.050 mg de celulosa microcristalina, entre 840 y 1.030 mg de almidón, entre 330 y 410 mg de almidón pregelatinizado, entre 360 y 400 mg de crospovidona y entre 41 y 51 mg de estearil fumarato de sodio.

Otro comprimido dispersable especialmente preferente comprende 1.200 mg de iones calcio en forma de sal, 800 U.I. de vitamina D₃, 80 mg de isoflavonas de soja, entre 860 y 1.050 mg de celulosa microcristalina, entre 840 y 1.030 mg de almidón, entre 330 y 410 mg de almidón pregelatinizado, entre 360 y 400 mg de crospovidona y entre 41 y 51 mg de estearil fumarato de sodio.

ES 2 343 294 A1

Otro comprimido dispersable especialmente preferente comprende 1.000 mg de iones calcio en forma de sal, 880 U.I. de vitamina D₃, 80 mg de isoflavonas de soja, entre 860 y 1.050 mg de celulosa microcristalina, entre 840 y 1.030 mg de almidón, entre 330 y 410 mg de almidón pregelatinizado, entre 360 y 400 mg de crospovidona y entre 41 y 51 mg de estearil fumarato de sodio.

Otro comprimido dispersable especialmente comprende 1.200 mg de iones calcio en forma de sal, 880 U.I. de vitamina D₃, 80 mg de isoflavonas de soja, entre 860 y 1.050 mg de celulosa microcristalina, entre 840 y 1.030 mg de almidón, entre 330 y 410 mg de almidón pregelatinizado, entre 360 y 400 mg de crospovidona y entre 41 y 51 mg de estearil fumarato de sodio.

En una realización especialmente preferente, el comprimido dispersable comprende además entre 10 y 20 mg de sacarina sódica, entre 50 y 75 mg de ciclamato sódico y entre 5 y 25 mg de agentes aromatizantes y saborizantes.

Las características físico-químicas de los excipientes, así como el nombre de los productos comerciales bajo los que se comercializan, se pueden encontrar en el libro "Handbook of Pharmaceutical Excipients" ya mencionado.

Independientemente de la forma farmacéutica utilizada, para compensar las eventuales pérdidas de vitamina D₃, bien sea durante la fabricación y/o bien durante el período de validez de la composición de la invención, se puede sobredosificar entre un 10% y un 20% durante el proceso de fabricación.

Las composiciones de la invención en forma de polvo o granulado para suspensión oral o de comprimido efervescente o de comprimido dispersable contienen unas proporciones de iones calcio en forma de sal, isoflavonas de soja y vitamina D₃ que son apropiadas para la prevención y/o el tratamiento de la osteoporosis en mujeres que se encuentran en una fase temprana de la menopausia.

Las isoflavonas de soja (genisteína y daidzeína), conocidas como fitoestrógenos, actúan como moduladores naturales selectivos de los receptores de estrógeno mediante unión selectiva por los receptores beta-estrogénicos. Estos compuestos, administrados con un complemento de calcio y vitamina D₃, se comportan como coadyuvantes en la prevención y tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica, previniendo la pérdida de masa ósea resultante de la deficiencia estrogénica y disminuyendo así el riesgo de fracturas en mujeres postmenopáusicas. Adicionalmente, por sus acciones moduladoras de estrógenos, las isoflavonas de soja disminuyen los síntomas vasomotores del climaterio, especialmente los sofocos y la sudoración nocturna.

La presentación en forma de sobre monodosis con polvo o granulado para suspensión oral, de comprimido efervescente y de comprimido dispersable aseguran el grado de cumplimiento por parte del paciente en un tratamiento que se lleva a cabo durante largos períodos de tiempo.

La composición de la invención presenta un perfil de seguridad alto, ya que para los componentes de la misma no se han descrito reacciones adversas serias o inesperadas al ser empleados para la prevención y/o el tratamiento de la menopausia. Por ejemplo, con relación a los iones calcio en forma de sal, según el artículo de Dawson-Hughes *et al.* ya mencionado, los efectos secundarios observados en ensayos clínicos con carbonato de calcio son principalmente gastrointestinales e incluyen diarrea, náuseas, dolor epigástrico y estreñimiento, y se presentan con una frecuencia inferior al 1%. Con relación a la vitamina D₃, hay que destacar que la principal fuente de la misma es la exposición a la luz solar y que en un día se pueden obtener hasta 250 µg (10.000 U.I.) de vitamina D₃, sugiriendo que éste sería el límite fisiológico. Por tanto, la administración diaria de 800 a 880 U.I. no causa efectos tóxicos. En el artículo de R. Vieth, *Am. J. Clin. Nut.*, 1999, 69, 842-856, se describe que la toxicidad debida a la vitamina D₃ en la que se observa hipercalcemia aparece a partir de 1.000 µg (40.000 U.I.). Con respecto a las isoflavonas de soja, en el artículo de Munro *et al.*, *Nutr. Rev.*, 2003, 61(1), 1-33, se describe que es conocido que han sido consumidas durante años como parte de las dietas ricas en soja sin que se hayan producido informes sobre efectos adversos.

Los ejemplos que siguen a continuación sirven para ilustrar la invención, pero no la limitan en modo alguno.

Ejemplos

En todos los ejemplos se han utilizado las siguientes fuentes para cada uno de los ingredientes activos, sin ser igualmente limitantes, tan solo para ilustrar la invención. Para la incorporación del ión calcio se emplea la sal carbonato de calcio en la que 3.000 mg de la misma equivalen a 1.200 mg de ión calcio. Para la incorporación de la vitamina D₃ se emplea un concentrado de colecalciferol en forma de polvo, a razón de 100.000 U.I. por gramo de concentrado, que contiene como excipientes dl- α -tocopherol, aceite de soja parcialmente hidrogenado, gelatina bovina hidrolizada, sacarosa y almidón de maíz. Dicho producto se encuentra disponible en el mercado bajo el nombre comercial Dry Vitamin D₃ Type 100 CWS comercializado por la compañía DSM. El extracto de isoflavonas de soja contiene un 40% de isoflavonas. En el mercado se puede encontrar bajo el nombre comercial SOLGEN 40 (Soybean isoflavone dry extract 40%) comercializado por la compañía Solbar Plant Extracts LTD.

ES 2 343 294 A1

Ejemplo 1

Preparación de una formulación en forma de polvo para suspensión oral con 1,0 g de iones calcio en forma de sal, 800 U.I. de vitamina D₃ y 80 mg de isoflavonas de soja

5 El proceso para preparar la formulación en forma de polvo para suspensión oral con una dosis de 1,0 g de iones calcio en forma de sal, 800 U.I. de vitamina D₃ y 80 mg de isoflavonas de soja, incluyó el pesado de los componentes individuales, la homogeneización en varias fases de los ingredientes en un mezclador apropiado para el mezclado de productos sólidos y el llenado de los sobres monodosis con 3,5 g de la formulación. En la Tabla V se muestran los
10 ingredientes empleados

TABLA V

| Ingrediente | mg/sobre | Comentario |
|--|----------|---|
| Carbonato de calcio | 2.500 | Equivalente a 1.000 mg de iones calcio |
| Concentrado de colecalciferol* | 9,6* | Equivalente a 960 U.I. de vitamina D ₃ |
| Extracto de isoflavonas de soja | 200,0 | Equivalente a 80 mg de isoflavonas |
| Manitol* | 458,4* | Edulcorante |
| Sílice coloidal anhidra | 60,0 | Antiapelmazante/fluidificante |
| Sacarina sódica | 12,0 | Edulcorante |
| Goma xantana | 90,0 | Agente suspensor |
| Hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución | 100,0 | Agente dispersante |
| Aroma | 60,0 | Aromatizante |
| Saborizante | 10,0 | Saborizante |

55 * El concentrado de colecalciferol se sobredosifica en un 20%, es decir, se adiciona a razón de 9,6 mg en vez de los 8,0 mg declarados, para compensar pérdidas durante el período de validez del producto, ajustando
60 el peso final con el manitol.

65 La dosis diaria se encuentra en una única dosis de polvo de 3,5 g, que está contenida en un sobre que consiste en una capa externa de papel, una capa intermedia de aluminio y una capa interna de polietileno. Dicho sobre se puede preparar de acuerdo con el conocimiento técnico habitual sin necesidad de una tecnología particular.

ES 2 343 294 A1

Ejemplo 2

Preparación de una formulación en forma de polvo para suspensión oral con 1,2 g de iones calcio en forma de sal, 800 U.I. de vitamina D₃ y 80 mg de isoflavonas de soja

5 Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1, se preparó una formulación en forma de polvo para suspensión oral con 1,2 g de iones calcio en forma de sal, 800 U.I. de vitamina D₃ y 80 mg de isoflavonas de soja. Para ello se emplearon 3.000 mg de carbonato de calcio (correspondientes a 1,2 g de iones calcio), 9,6 mg de concentrado de colesterciferol en forma de polvo (correspondientes a 960 U.I. de vitamina D₃) y 200 mg de extracto de isoflavonas de soja (correspondientes a 80 mg de isoflavonas). Las cantidades de los otros excipientes fueron las mismas que en el Ejemplo 1. Una monodosis contiene 4,0 g del polvo para suspensión oral obtenido.

Ejemplo 3

15 *Preparación de una formulación en forma de polvo para suspensión oral con 1,0 g de iones calcio en forma de sal, 880 U.I. de vitamina D₃ y 80 mg de isoflavonas de soja*

20 Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1, se preparó una formulación en forma de polvo para suspensión oral con 1,0 g de iones calcio en forma de sal, 880 U.I. de vitamina D₃ y 80 mg de isoflavonas de soja. Para ello se emplearon 2.500 mg de carbonato de calcio (correspondientes a 1,2 g de calcio), 10,56 mg de concentrado de colesterciferol en forma de polvo (correspondientes a 1.056 U.I. de vitamina D₃) y 200 mg de extracto de isoflavonas de soja (correspondientes a 80 mg de isoflavonas). Las cantidades de los otros excipientes fueron las mismas que en el Ejemplo 1, con excepción del manitol, cuya cantidad se redujo a 457,44 mg. Una monodosis contiene 3,5 g del polvo para suspensión oral obtenido.

Ejemplo 4

30 *Preparación de una formulación en forma de polvo para suspensión oral con 1,2 g de iones calcio en forma de sal, 880 U.I. de vitamina D₃ y 80 mg de isoflavonas de soja*

35 Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1, se preparó una formulación en forma de polvo para suspensión oral con 1,2 g de iones calcio en forma de sal, 880 U.I. de vitamina D₃ y 80 mg de isoflavonas de soja. Para ello se emplearon 3.000 mg de carbonato de calcio (correspondientes a 1,2 g de iones calcio), 10,56 mg de concentrado de colesterciferol en forma de polvo (correspondientes a 1.056 U.I. de vitamina D₃) y 200 mg de extracto de isoflavonas de soja (correspondientes a 80 mg de isoflavonas). Las cantidades de los otros excipientes fueron las mismas que en el Ejemplo 1, con excepción del manitol, cuya cantidad se redujo a 457,44 mg. Una monodosis contiene 4,0 g del polvo para suspensión oral obtenido.

Ejemplo 5

45 *Preparación de una formulación en forma de granulado para suspensión oral con 1,0 g de iones calcio en forma de sal, 800 U.I. de vitamina D₃ y 80 mg de isoflavonas de soja*

50 El proceso para preparar la formulación en forma de granulado para suspensión oral con una dosis de 1,0 g de iones calcio en forma de sal, 800 U.I. de vitamina D₃ y 80 mg de isoflavonas de soja, incluyó el pesado de los componentes individuales, la granulación húmeda de la sal de calcio y del extracto de isoflavonas con una dispersión del concentrado de colesterciferol en agua, la posterior homogeneización en varias fases de dicho granulado con los otros ingredientes en un mezclador apropiado para el mezclado de productos sólidos y el llenado de sobres monodosis con 3,5 g de formulación. En la Tabla VI se muestran los ingredientes empleados.

55

60

65

ES 2 343 294 A1

TABLA VI

| Ingrediente | mg/sobre | Comentario |
|--|----------|---|
| Carbonato de calcio | 2.500 | Equivalente a 1.000 mg de iones calcio |
| Concentrado de colecalciferol* | 9,6* | Equivalente a 960 U.I. de vitamina D ₃ |
| Extracto de isoflavonas de soja | 200,0 | Equivalente a 80 mg de isoflavonas |
| Manitol* | 458,4* | Edulcorante |
| Sílice coloidal anhidra | 60,0 | Antiapelmazante/fluidificante |
| Sacarina sódica | 12,0 | Edulcorante |
| Goma xantana | 90,0 | Agente suspensor |
| Hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución | 100,0 | Agente dispersante |
| Aroma | 60,0 | Aromatizante |
| Saborizante | 10,0 | Saborizante |
| Agua purificada [#] | c.s. | Vehículo |

* El concentrado de colecalciferol se sobredosifica en un 20%, es decir, se adiciona a razón de 9,6 mg en vez de los 8,0 mg declarados, para compensar pérdidas durante el período de validez del producto, ajustando el peso final con el manitol. [#]Desaparece durante el proceso de fabricación

La dosis diaria se encuentra en una única dosis de granulado de 3,5 g, que está contenida en un sobre que consiste en una capa externa de papel, una capa intermedia de aluminio y una capa interna de polietileno. Dichos sobre se pueden preparar de acuerdo con el conocimiento técnico habitual sin necesidad de una tecnología particular.

Ejemplo 6

Preparación de una formulación en forma de granulado para suspensión oral con 1,2 g de iones calcio en forma de sal, 800 U.I. de vitamina D₃ y 80 mg de isoflavonas de soja

Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 5, se preparó una formulación en forma de granulado para suspensión oral con 1,2 g de iones calcio en forma de sal, 800 U.I. de vitamina D₃ y 80 mg de isoflavonas de soja. Para ello se emplearon 3.000 mg de carbonato de calcio (correspondientes a 1,2 g de iones calcio), 9,6 mg de concentrado de colecalciferol en forma de polvo (correspondientes a 960 U.I. de vitamina D₃) y 200 mg de extracto de isoflavonas de soja (correspondientes a 80 mg de isoflavonas). Las cantidades de los otros excipientes fueron las mismas que en el Ejemplo 5. Una monodosis contiene 4,0 g del granulado para suspensión oral obtenido.

ES 2 343 294 A1

Ejemplo 7

Preparación de una formulación en forma de granulado para suspensión oral con 1,0 g de iones calcio en forma de sal, 880 U.I. de vitamina D₃ y 80 mg de isoflavonas de soja

5 Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 5, se preparó una formulación en forma de granulado para suspensión oral con 1,0 g de iones calcio en forma de sal, 880 U.I. de vitamina D₃ y 80 mg de isoflavonas de soja. Para ello se emplearon 2.500 mg de carbonato de calcio (correspondientes a 1,2 g de calcio), 10,56 mg de concentrado de colecalciferol en forma de polvo (correspondientes a 1.056 U.I. de vitamina D₃) y 200 mg de extracto de isoflavonas de soja (correspondientes a 80 mg de isoflavonas). Las cantidades de los otros excipientes fueron las mismas que en 10 el Ejemplo 5, con excepción del manitol, cuya cantidad se redujo a 457,44 mg. Una monodosis contiene 3,5 g del granulado para suspensión oral obtenido.

Ejemplo 8

15 *Preparación de una formulación en forma de granulado para suspensión oral con 1,2 g de iones calcio en forma de sal, 880 U.I. de vitamina D₃ y 80 mg de isoflavonas de soja*

20 Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 5, se preparó una formulación en forma de granulado para suspensión oral con 1,2 g de iones calcio en forma de sal, 880 U.I. de vitamina D₃ y 80 mg de isoflavonas de soja. Para ello se emplearon 3.000 mg de carbonato de calcio (correspondientes a 1,2 g de iones calcio), 10,56 mg de concentrado de colecalciferol en forma de polvo (correspondientes a 1.056 U.I. de vitamina D₃) y 200 mg de extracto de isoflavonas de soja (correspondientes a 80 mg de isoflavonas). Las cantidades de los otros excipientes fueron las mismas que en el Ejemplo 5, con excepción del manitol, cuya cantidad se redujo a 457,44 mg. Una monodosis contiene 25 4,0 g del granulado para suspensión oral obtenido.

Ejemplo 9

30 *Preparación de comprimidos efervescentes con 1,0 g de iones calcio en forma de sal, 800 U.I. de vitamina D₃ y 80 mg de isoflavonas de soja*

35 El proceso para preparar la formulación en forma de comprimido efervescente con una dosis de 1,0 g de iones de calcio en forma de sal, 800 U.I. de vitamina D₃ y 80 mg de isoflavonas de soja incluyó el pesado de los componentes individuales, la granulación alcohólica por una parte de la sal de calcio y del extracto de isoflavonas con parte de excipientes y la emulsión de simeticona, y por otra del concentrado de colecalciferol con una solución alcohólica de povidona y otra parte de excipientes, la posterior homogeneización en varias fases de dichos granulados con los 40 ingredientes restantes en un mezclador apropiado para el mezclado de productos sólidos y la compresión a razón de 7,6 g por comprimido. En la Tabla VII se muestran los ingredientes empleados.

TABLA VII

| Ingrediente | mg/comp. | Comentario |
|--|--------------------|--|
| Carbonato de calcio [§] | 2.600 [§] | Quedando 1.000 mg de iones calcio al final de la fabricación |
| Concentrado de colecalciferol* | 9,2* | Equivalente a 920 U.I. de vitamina D ₃ |
| Extracto de isoflavonas de soja | 200,0 | Equivalente a 80 mg de isoflavonas |
| Ácido cítrico anhidro ^{&} | 4.040 | Agente efervescente/ acidificante |
| Bicarbonato sódico | 250,0 | Agente efervescente |
| Lactosa monohidrato* ^{&} | 377,9* | Diluyente |
| Povidona K25 | 15,0 | Aglutinante |
| Sacarina sódica | 15,0 | Edulcorante |

ES 2 343 294 A1

| Ingrediente | mg/comp. | Comentario |
|--|----------|---------------|
| Ciclamato sódico | 60,0 | Edulcorante |
| Macrogol 6000 | 165,0 | Lubricante |
| Aroma | 10,0 | Aromatizante |
| Emulsión de simeticona seca [@] | 2,0 | Antiespumante |
| Etanol 96% [#] | c.s. | Vehículo |
| Alcohol isopropílico [#] | c.s. | Vehículo |

[§] El carbonato de calcio se sobredosifica en un 4% para compensar pérdidas durante la fabricación.

* El concentrado de colecalciferol se sobredosifica en un 15%, es decir, se adiciona a razón de 9,2 mg en vez de los 8,0 mg declarados, para compensar un 5% de pérdidas durante la fabricación y un 10% para compensar durante el período de validez del producto. Este último 10% es ajustado al peso final con la lactosa monohidrato.

[&] El ácido cítrico anhidro y la lactosa monohidrato se sobredosifican en un 1% para compensar pérdidas durante la fabricación.

[#] Desaparecen durante el proceso de fabricación.

[@] La emulsión de simeticona seca está compuesta por: simeticona, metilcelulosa (25 mPa.s) y metilcelulosa (400 mPa.s) y contiene un 67% de agua antes de su secado.

La dosis diaria se encuentra en una única dosis de comprimido efervescente de 7,6 g que está contenido en un tubo de polipropileno con tapón de polietileno dotado de gel blanco desecante. Dichos tubo y tapón se pueden preparar de acuerdo con el conocimiento técnico habitual sin necesidad de tecnología particular.

Ejemplo 10

Preparación de comprimidos efervescentes con 1,2 g de iones calcio en forma de sal, 800 U.I. de vitamina D₃ y 80 mg de isoflavonas de soja

Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 9, se prepararon comprimidos efervescentes con 1,2 g de iones calcio en forma de sal, 800 U.I. de vitamina D₃ y 80 mg de isoflavonas de soja. Para ello se emplearon 3.120 mg de carbonato de calcio (quedando 1,2 g de iones calcio al final de la fabricación), 9,2 mg de concentrado de colecalciferol en forma de polvo (correspondientes a 920 U.I. de vitamina D₃) y 200 mg de extracto de isoflavonas de soja (correspondientes a 80 mg de isoflavonas). Las cantidades de los otros excipientes fueron las mismas que en el Ejemplo 9. Cada comprimido pesa 8,1 g.

ES 2 343 294 A1

Ejemplo 11

Preparación de comprimidos efervescentes con 1,0 g de iones calcio en forma de sal, 880 U.I. de vitamina D₃ y 80 mg de isoflavonas de soja

5 Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 9, se prepararon comprimidos efervescentes con 1,0 g de iones calcio en forma de sal, 880 U.I. de vitamina D₃ y 80 mg de isoflavonas de soja. Para ello se emplearon 2.600 mg de carbonato de calcio (quedando 1,0 g de iones calcio al final de la fabricación), 10,12 mg de concentrado de colecalciferol en forma de polvo (correspondientes a 1.012 U.I. de vitamina D₃) y 200 mg de extracto de isoflavonas
10 de soja (correspondientes a 80 mg de isoflavonas). Las cantidades de los otros excipientes fueron las mismas que en el Ejemplo 9, con excepción de la lactosa monohidrato, cuya cantidad se redujo a 377,1 mg. Cada comprimido pesa 7,6 g.

15 Ejemplo 12

Preparación de comprimidos efervescentes con 1,2 g de iones calcio en forma de sal, 880 U.I. de vitamina D₃ y 80 mg de isoflavonas de soja

20 Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 9, se prepararon comprimidos efervescentes con 1,2 g de iones calcio en forma de sal, 880 U.I. de vitamina D₃ y 80 mg de isoflavonas de soja. Para ello se emplearon 3.120 mg de carbonato de calcio (quedando 1,2 g de iones calcio al final de la fabricación), 10,12 mg de concentrado de colecalciferol en forma de polvo (correspondientes a 1.012 U.I. de vitamina D₃) y 200 mg de extracto de isoflavonas
25 de soja (correspondientes a 80 mg de isoflavonas). Las cantidades de los otros excipientes fueron las mismas que en el Ejemplo 9, con excepción de la lactosa monohidrato, cuya cantidad se redujo a 377,1 mg. Cada comprimido pesa 8,1 g.

Ejemplo 13

30 *Preparación de comprimidos dispersables con 1,0 g de iones calcio en forma de sal, 800 U.I. de vitamina D₃ y 80 mg de isoflavonas de soja*

35 El proceso para preparar la formulación en forma de comprimido dispersable con una dosis de 1,0 g de iones calcio en forma de sal, 800 U.I. de vitamina D₃ y 80 mg de isoflavonas de soja, incluyó el pesado de los componentes individuales, la granulación húmeda de la sal de calcio y del extracto de isoflavonas con una dispersión del concentrado de colecalciferol y una porción del almidón en agua, la posterior homogeneización en varias fases de dicho granulado con los otros ingredientes en un mezclador apropiado para el mezclado de productos sólidos, y su compresión a razón de 5,5 g por comprimido. En la Tabla VIII se muestran los ingredientes empleados.
40

(Tabla pasa a página siguiente)

45

50

55

60

65

ES 2 343 294 A1

TABLA VIII

| Ingrediente | mg/comp | Comentario |
|---------------------------------|---------|---|
| Carbonato de calcio | 2.500 | Equivalente a 1.000 mg de iones calcio |
| Concentrado de colecalciferol* | 9,6* | Equivalente a 960 U.I. de vitamina D ₃ |
| Extracto de isoflavonas de soja | 200,0 | Equivalente a 80 mg de isoflavonas |
| Celulosa microcristalina* | 954,4* | Disgregante/Diluyente |
| Almidón | 935,0 | Aglutinante/Disgregante |
| Almidón pregelatinizado | 370,0 | Disgregante |
| Crospovidona | 400,0 | Disgregante |
| Estearil fumarato de sodio | 46,0 | Lubrificante |
| Sacarina sódica | 15,0 | Edulcorante |
| Aroma | 10,0 | Aromatizante |
| Ciclamato sódico | 60,0 | Edulcorante |
| Agua purificada [#] | c.s. | Vehículo |

* El concentrado de colecalciferol se sobredosifica en un 20%, es decir, se adiciona a razón de 9,6 mg en vez de los 8,0 mg declarados, para compensar pérdidas durante el período de validez del producto, ajustando el peso final con la celulosa microcristalina.

[#] Desaparece durante el proceso de fabricación

La dosis diaria se encuentra en un comprimido dispersable de 5,5 g, que está contenida en un blister de PVC/Aclar-Aluminio. Dichos componentes del blister se pueden preparar de acuerdo con el conocimiento técnico habitual sin necesidad de una tecnología particular.

ES 2 343 294 A1

Ejemplo 14

Preparación de comprimidos dispersables con 1,2 g de iones calcio en forma de sal, 800 U.I. de vitamina D₃ y 80 mg de isoflavonas de soja

5

Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 13, se preparó una formulación en forma de comprimido dispersable con 1,2 g de iones calcio en forma de sal, 800 U.I. de vitamina D₃ y 80 mg de isoflavonas de soja. Para ello se emplearon 3.000 mg de carbonato de calcio (correspondientes a 1,2 g de iones calcio), 9,6 mg de concentrado de colesterciferol en forma de polvo (correspondientes a 960 U.I. de vitamina D₃) y 200 mg de extracto de isoflavonas de soja (correspondientes a 80 mg de isoflavonas). Las cantidades de los otros excipientes fueron las mismas que en el Ejemplo 13. Cada comprimido pesa 6,0 g.

10

Ejemplo 15

15

Preparación de comprimidos dispersables con 1,0 g de iones calcio en forma de sal, 880 U.I. de vitamina D₃ y 80 mg de isoflavonas de soja

Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 13, se preparó una formulación en forma de comprimido dispersable con 1,0 g de iones calcio en forma de sal, 880 U.I. de vitamina D₃ y 80 mg de isoflavonas de soja. Para ello se emplearon 2.500 mg de carbonato de calcio (correspondientes a 1,2 g de calcio), 10,56 mg de concentrado de colesterciferol en forma de polvo (correspondientes a 1.056 U.I. de vitamina D₃) y 200 mg de extracto de isoflavonas de soja (correspondientes a 80 mg de isoflavonas). Las cantidades de los otros excipientes fueron las mismas que en el Ejemplo 13, con excepción de la celulosa microcristalina, cuya cantidad se redujo a 953,44 mg. Cada comprimido pesa 5,5 g.

20

25

Ejemplo 16

Preparación de comprimidos dispersables con 1,2 g de iones calcio en forma de sal, 880 U.I. de vitamina D₃ y 80 mg de isoflavonas de soja

30

Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 13, se preparó una formulación en forma de comprimido dispersable con 1,2 g de iones calcio en forma de sal, 880 U.I. de vitamina D₃ y 80 mg de isoflavonas de soja. Para ello se emplearon 3.000 mg de carbonato de calcio (correspondientes a 1,2 g de iones calcio), 10,56 mg de concentrado de colesterciferol en forma de polvo (correspondientes a 1.056 U.I. de vitamina D₃) y 200 mg de extracto de isoflavonas de soja (correspondientes a 80 mg de isoflavonas). Las cantidades de los otros excipientes fueron las mismas que en el Ejemplo 13, con excepción de la celulosa microcristalina, cuya cantidad se redujo a 953,44 mg. Cada comprimido pesa 6,0 g.

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición farmacéutica en forma sólida que contiene isoflavonas, iones calcio en forma de sal y vitamina D₃ **caracterizada** porque comprende, por cada 500 a 2.000 mg de iones calcio en forma de sal,
- a) entre 40 y 120 mg de isoflavonas de soja, y
- b) entre 600 y 1.200 U.I. de vitamina D₃.
- 10 2. Composición según la reivindicación 1, **caracterizada** porque la sal de calcio se selecciona de entre el grupo consistente en carbonato de calcio, cloruro de calcio, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio monobásico, fosfato de calcio tribásico, lactato de calcio, dicitrato tricálcico, citrato monocálcico, gluconato de calcio y/o mezclas de tales sales.
- 15 3. Composición según la reivindicación 2, **caracterizada** porque la sal de calcio se selecciona de entre el grupo formado por carbonato de calcio, lactato de calcio, dicitrato tricálcico, gluconato de calcio y/o mezclas de las mismas.
- 20 4. Composición según la reivindicación 3, **caracterizada** porque la sal de calcio es carbonato de calcio.
5. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizada** porque el contenido en sal de calcio en la composición es tal que proporciona entre 800 y 1.500 mg de iones calcio.
- 25 6. Composición según la reivindicación 5, **caracterizada** porque el contenido en sal de calcio en la composición es tal que proporciona entre 900 y 1.400 mg de iones calcio.
7. Composición según la reivindicación 6, **caracterizada** porque el contenido en sal de calcio en la composición es tal que proporciona entre 1.000 y 1.200 mg de iones calcio.
- 30 8. Composición según la reivindicación 1, **caracterizada** porque el contenido de isoflavonas de soja está comprendido entre 60 y 100 mg.
- 35 9. Composición según la reivindicación 8, **caracterizada** porque el contenido de isoflavonas de soja está comprendido entre 70 y 90 mg.
10. Composición según la reivindicación 9, **caracterizada** porque el contenido de isoflavonas de soja está comprendido entre 75 y 85 mg.
- 40 11. Composición según la reivindicación 1, **caracterizada** porque el contenido de vitamina D₃ está comprendido entre 700 y 1.000 U.I.
12. Composición según la reivindicación 11, **caracterizada** porque el contenido de vitamina D₃ está comprendido entre 750 y 900 U.I.
- 45 13. Composición según la reivindicación 1, **caracterizada** porque por cada 1.000 mg de iones calcio en forma de sal contiene 80 mg de isoflavonas de soja y 800 U.I. de vitamina D₃.
- 50 14. Composición según la reivindicación 1, **caracterizada** porque por cada 1.000 mg de iones calcio en forma de sal contiene 80 mg de isoflavonas de soja y 880 U.I. de vitamina D₃.
15. Composición según la reivindicación 1, **caracterizada** porque por cada 1.200 mg de iones calcio en forma de sal contiene 80 mg de isoflavonas de soja y 800 U.I. de vitamina D₃.
- 55 16. Composición según la reivindicación 1, **caracterizada** porque por cada 1.200 mg de iones calcio en forma de sal contiene 80 mg de isoflavonas de soja y 880 U.I. de vitamina D₃.
- 60 17. Utilización de la composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para la preparación de un polvo o granulado para suspensión oral.
18. Utilización de la composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para la preparación de un comprimido efervescente.
- 65 19. Utilización de la composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para la preparación de un comprimido dispersable.

ES 2 343 294 A1

20. Polvo o granulado para suspensión oral **caracterizado** porque comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 5 21. Polvo o granulado para suspensión oral según la reivindicación 20, **caracterizado** porque además comprende manitol, sílice coloidal anhidra, goma xantana e hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, como excipientes.
22. Polvo o granulado para suspensión oral según la reivindicación 21, **caracterizado** porque además comprende un sistema edulcorante y agentes aromatizantes.
- 10 23. Polvo o granulado para suspensión oral según cualquiera de las reivindicaciones 20 a 22, **caracterizado** porque se acondiciona en forma de monodosis.
24. Polvo o granulado para suspensión oral según la reivindicación 23, **caracterizado** porque la monodosis comprende 1.000 mg de iones calcio en forma de sal, 800 U.I. de vitamina D₃, 80 mg de isoflavonas de soja, entre 420 y 15 500 mg de manitol, entre 50 y 70 mg de sílice coloidal anhidra, entre 80 y 100 mg de goma xantana, entre 80 y 120 mg de hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución.
25. Polvo o granulado para suspensión oral según la reivindicación 23, **caracterizado** porque la monodosis comprende 1.000 mg de iones calcio en forma de sal, 880 U.I. de vitamina D₃, 80 mg de isoflavonas de soja, entre 420 y 20 500 mg de manitol, entre 50 y 70 mg de sílice coloidal anhidra, entre 80 y 100 mg de goma xantana, entre 80 y 120 mg de hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución.
26. Polvo o granulado para suspensión oral según la reivindicación 23, **caracterizado** porque la monodosis comprende 1.200 mg de iones calcio en forma de sal, 800 U.I. de vitamina D₃, 80 mg de isoflavonas de soja, entre 420 y 25 500 mg de manitol, entre 50 y 70 mg de sílice coloidal anhidra, entre 80 y 100 mg de goma xantana, entre 80 y 120 mg de hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución.
27. Polvo o granulado para suspensión oral según la reivindicación 23, **caracterizado** porque la monodosis comprende 1.200 mg de iones calcio en forma de sal, 880 U.I. de vitamina D₃, 80 mg de isoflavonas de soja, entre 420 y 30 500 mg de manitol, entre 50 y 70 mg de sílice coloidal anhidra, entre 80 y 100 mg de goma xantana, entre 80 y 120 mg de hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución.
28. Polvo o granulado para suspensión oral según cualquiera de las reivindicaciones 23 a 27, **caracterizado** porque 35 la monodosis comprende además entre 10 y 14 mg de sacarina sódica y entre 20 y 100 mg de agentes aromatizantes.
29. Comprimido efervescente **caracterizado** porque comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, un sistema generador de anhídrido carbónico y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 40 30. Comprimido efervescente según la reivindicación 29, **caracterizado** porque comprende ácido cítrico anhidro, bicarbonato sódico, lactosa monohidrato, polivinilpirrolidona, polietilenglicol 6000 y un agente antiespumante, como excipientes.
- 45 31. Comprimido efervescente según la reivindicación 30, **caracterizado** porque además comprende un sistema edulcorante y agentes aromatizantes y saborizantes.
32. Comprimido efervescente según cualquiera de las reivindicaciones 29 a 31, **caracterizado** porque comprende 1.000 mg de iones calcio en forma de carbonato, 800 U.I. de vitamina D₃, 80 mg de isoflavonas de soja, entre 3.900 50 y 4.100 mg de ácido cítrico anhidro, entre 240 y 260 mg de bicarbonato de sodio, entre 320 y 420 mg de lactosa monohidrato, entre 10 y 20 mg de polivinilpirrolidona K25, entre 150 y 180 mg de polietilenglicol 6000 y entre 0,5 y 5 mg de emulsión de simeticona.
33. Comprimido efervescente según cualquiera de las reivindicaciones 29 a 31, **caracterizado** porque comprende 55 1.000 mg de iones calcio en forma de carbonato, 880 U.I. de vitamina D₃, 80 mg de isoflavonas de soja, entre 3.900 y 4.100 mg de ácido cítrico anhidro, entre 240 y 260 mg de bicarbonato de sodio, entre 320 y 420 mg de lactosa monohidrato, entre 10 y 20 mg de polivinilpirrolidona K25, entre 150 y 180 mg de polietilenglicol 6000 y entre 0,5 y 5 mg de emulsión de simeticona.
- 60 34. Comprimido efervescente según cualquiera de las reivindicaciones 29 a 31, **caracterizado** porque comprende 1.200 mg de iones calcio en forma de carbonato, 800 U.I. de vitamina D₃, 80 mg de isoflavonas de soja, entre 3.900 y 4.100 mg de ácido cítrico anhidro, entre 240 y 260 mg de bicarbonato de sodio, entre 320 y 420 mg de lactosa monohidrato, entre 10 y 20 mg de polivinilpirrolidona K25, entre 150 y 180 mg de polietilenglicol 6000 y entre 0,5 y 65 5 mg de emulsión de simeticona.
35. Comprimido efervescente según cualquiera de las reivindicaciones 29 a 31, **caracterizado** porque comprende 1.200 mg de iones calcio en forma de carbonato, 880 U.I. de vitamina D₃, 80 mg de isoflavonas de soja, entre 3.900 y 4.100 mg de ácido cítrico. anhidro, entre 240 y 260 mg de bicarbonato de sodio, entre 320 y 420 mg de lactosa

ES 2 343 294 A1

monohidrato, entre 10 y 20 mg de polivinilpirrolidona K25, entre 150 y 180 mg de polietilenglicol 6000 y entre 0,5 y 5 mg de emulsión de simeticona.

5 36. Comprimido efervescente según cualquiera de las reivindicaciones 32 a 35, **caracterizado** porque además comprende entre 10 y 20 mg de sacarina sódica, entre 50 y 75 mg de ciclamato sódico y entre 5 y 25 mg de agentes aromatizantes y saborizantes.

10 37. Comprimido dispersable **caracterizado** porque comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 y un sistema disgregante.

38. Comprimido dispersable según la reivindicación 37, **caracterizado** porque comprende celulosa microcristalina, almidón, almidón pregelatinizado, crospovidona y estearil fumarato de sodio, como sistema disgregante.

15 39. Comprimido dispersable según la reivindicación 38, **caracterizado** porque además comprende un sistema edulcorante y agentes aromatizantes y saborizantes.

20 40. Comprimido dispersable según cualquiera de las reivindicaciones 37 a 39, **caracterizado** porque comprende 1.000 mg de iones calcio en forma de sal, 800 U.I. de vitamina D₃, 80 mg de isoflavonas de soja, entre 860 y 1.050 mg de celulosa microcristalina, entre 840 y 1.030 mg de almidón, entre 330 y 410 mg de almidón pregelatinizado, entre 360 y 400 mg de crospovidona y entre 41 y 51 mg de estearil fumarato de sodio.

25 41. Comprimido dispersable según cualquiera de las reivindicaciones 37 a 39, **caracterizado** porque comprende 1.200 mg de iones calcio en forma de sal, 800 U.I. de vitamina D₃, 80 mg de isoflavonas de soja, entre 860 y 1.050 mg de celulosa microcristalina, entre 840 y 1.030 mg de almidón, entre 330 y 410 mg de almidón pregelatinizado, entre 360 y 400 mg de crospovidona y entre 41 y 51 mg de estearil fumarato de sodio.

30 42. Comprimido dispersable según cualquiera de las reivindicaciones 37 a 39, **caracterizado** porque comprende 1.000 mg de iones calcio en forma de sal, 880 U.I. de vitamina D₃, 80 mg de isoflavonas de soja, entre 860 y 1.050 mg de celulosa microcristalina, entre 840 y 1.030 mg de almidón, entre 330 y 410 mg de almidón pregelatinizado, entre 360 y 400 mg de crospovidona y entre 41 y 51 mg de estearil fumarato de sodio.

35 43. Comprimido dispersable según cualquiera de las reivindicaciones 37 a 39, **caracterizado** porque comprende 1.200 mg de iones calcio en forma de sal, 880 U.I. de vitamina D₃, 80 mg de isoflavonas de soja, entre 860 y 1.050 mg de celulosa microcristalina, entre 840 y 1.030 mg de almidón, entre 330 y 410 mg de almidón pregelatinizado, entre 360 y 400 mg de crospovidona y entre 41 y 51 mg de estearil fumarato de sodio.

40 44. Comprimido dispersable según cualquiera de las reivindicaciones 40 a 43, **caracterizado** porque además comprende entre 10 y 20 mg de sacarina sódica, entre 50 y 75 mg de ciclamato sódico y entre 5 y 25 mg de agentes aromatizantes y saborizantes.

45

50

55

60

65



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 343 294

② Nº de solicitud: 200802985

③ Fecha de presentación de la solicitud: 22.10.2008

④ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.: Ver hoja adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

| Categoría | ⑥ Documentos citados | Reivindicaciones afectadas |
|-----------|---|----------------------------|
| X | Marini H. et al. OPG and sRANKL serum concentrations in osteopenic, postmenopausal women after 2-year genistein administration. Journal of Bone and Mineral Research. 04.02.2008, Vol. 23, Nº 5, páginas 715-720, doi: 10.1359/JBMR.080201 (todo el documento). | 1-44 |
| X | Atteritano M. et al. Effects of the phytoestrogen genistein on some predictors of cardiovascular risk in osteopenic, postmenopausal women: a two-year randomized, double-blind, placebo-controlled study. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 08.2007, Vol. 92, Nº 8, páginas 3068-3075, doi: 10.1210/jc.2006-2295 (todo el documento). | 1-44 |
| X | Chen Y. et al. Soy isoflavones have a favorable effect on bone loss in chinese postmenopausal women with lower bone mass: a double-blind, randomized, controlled trial. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 10.2003, Vol. 88, Nº 10 páginas 4740-4747, doi: 10.1210/jc.2003-030290 (todo el documento). | 1-44 |
| X | US 2007/0104802 A1 (SEKIMOTO et al.) 10.05.2007, (todo el documento). | 1-44 |
| X | US 2004/0005366 A1 (GORSEK) 08.01.2004, (todo el documento). | 1-44 |
| X | ES 2283038 T3 (DR. GERGELY & Co.) 16.10.2007, (todo el documento). | 1-44 |
| X | WO 99/65337 A1 (BETH ISRAEL DEACONESS MEDICAL CENTER) 23.12.1999, (todo el documento). | 1-44 |

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

02.06.2010

Examinador

M. Cumbreño Galindo

Página

1/5

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K 31/593 (2006.01)

A61K 33/06 (2006.01)

A61K 31/35 (2006.01)

A61P 19/10 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, XPESP, BIOSIS, MEDLINE, NPL, EMBASE

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 02.06.2010

Declaración

| | | |
|--|-----------------------|-----------|
| Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986) | Reivindicaciones 1-44 | SÍ |
| | Reivindicaciones | NO |
| Actividad inventiva (Art. 8.1 LP 11/1986) | Reivindicaciones | SÍ |
| | Reivindicaciones 1-44 | NO |

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de **aplicación industrial**. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión:

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como ha sido publicada.

1. Documentos considerados:

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

| Documento | Número Publicación o Identificación | Fecha Publicación |
|-----------|---|-------------------|
| D01 | Marini H. et al. Journal of Bone and Mineral Research. Vol. 23, N° 5, páginas 715-720, doi: 10.1359/JBMR.080201 | 04-02-2008 |
| D02 | Atteritano M. et al. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. Vol. 92, N° 8, páginas 3068-3075, doi: 10.1210/jc.2006-2295. | 08-2007 |
| D03 | Chen Y. et al. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. Vol. 88, N° 10, páginas 4740-4747, doi: 10.1210/jc.2003-030290. | 10-2003 |
| D04 | US 2007/0104802 A1 | 10-05-2007 |
| D05 | US 2004/0005366 A1 | 08-01-2004 |
| D06 | ES 2283038 T3 | 16-10-2007 |
| D07 | WO 99/65337 A1 | 23-12-1999 |

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

NOVEDAD Y ACTIVIDAD INVENTIVA

La presente invención tiene por objeto una composición farmacéutica que contiene entre 40 y 120 mg de isoflavonas de soja, entre 500 y 2000 mg de iones calcio en forma de sal y entre 600 y 1200 U.I. de vitamina D3 (reivindicaciones de la 1 a la 16) así como el uso de dicha composición para preparar un polvo o granulado para suspensión oral (reivindicación 17), para preparar un comprimido efervescente (reivindicación 18) o para preparar un comprimido dispersable (reivindicación 19). También tiene por objeto el polvo o granulado (reivindicaciones de la 20 a la 28), el comprimido efervescente (reivindicaciones de la 29 a la 36) y el comprimido dispersable (reivindicaciones de la 37 a la 44) que comprenden la composición farmacéutica.

D01 evalúa los niveles en suero de OPG y sRANKL en mujeres postmenopáusicas y osteopénicas tras la administración cada día durante 24 meses de una tableta conteniendo 54 mg de genisteína junto con 500 mg de carbonato de calcio y 400 IU de vitamina D3.

D02 ensaya el efecto que tiene la administración de 54 mg/día de la isoflavona de soja genisteína en algunos marcadores de riesgo cardiovascular en mujeres postmenopáusicas y osteopénicas. En concreto, a las participantes en el estudio se les administró cada día durante 24 meses una tableta que contenía 54 mg de genisteína junto con 500 mg de carbonato de calcio y 400 IU de vitamina D3.

D03 investiga el efecto de dos dosis diferentes de isoflavonas derivadas de soja sobre la masa ósea de mujeres postmenopáusicas. Así, se administró diariamente durante 1 año una dosis de 40 mg o bien una dosis de 80 mg de isoflavonas de soja, junto con 500 mg de calcio y 125 IU de vitamina D3. Los principales componentes de las isoflavonas eran daidzeína, gliciteína y genisteína.

D04 divulga composiciones farmacéuticas que contienen calcio, isoflavonas de soja y vitamina D3 para ser administradas a persona que son propensas a una disminución de la densidad ósea, mujeres postmenopáusicas o pacientes con enfermedad periodontal, debiendo administrarse entre 500 y 2000 mg de calcio, entre 10 y 40 mg de isoflavonas de soja y entre 200 y 800 UI de vitamina D3.

D05 divulga una composición que contiene una combinación de nutrientes para ser utilizada en el mantenimiento de la densidad ósea y, concretamente, en la prevención y tratamiento de la osteoporosis y la osteoartritis. La composición comprende 500 mg de calcio, 700 IU de vitamina D3 y 100 mg de isoflavonas de soja.

D06 anticipa un granulado instantáneo que contiene entre 500 y 1200 mg de iones calcio y entre 10 y 50 mg de isoflavonas de soja pudiendo contener también entre 100 y 1000 UI de vitamina D3. Así mismo, anticipa su uso para la preparación de una solución o suspensión oral para la prevención y/o el tratamiento de la osteoporosis.

Hoja adicional

D07 anticipa un suplemento dietético, para la prevención de osteoporosis y enfermedades cardiovasculares en mujeres postmenopáusicas, que comprende entre 1 y 2000 mg de calcio, entre 1 y 20 μ g de vitamina D y entre 1 y 100 mg de isoflavonas de soja. La vitamina D incorporada puede ser vitamina D3, vitamina D2, calcifediol o sus combinaciones y el calcio se incorpora en forma de sal. Además, el suplemento dietético se formula para una única administración diaria, aunque también podría formularse para administrarse en varias dosis y en cualquier forma farmacéuticamente aceptable, incluso con alimentos o líquidos.

Los documentos D01 a D07 anticipan composiciones que contienen tanto isoflavonas de soja, como calcio y vitamina D3 para, entre otros usos, la prevención y/o tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas, incorporándose en tales composiciones en una cantidades similares en algunos casos, pero no iguales, a las de la composición que es objeto de la presente invención. Por lo tanto, las reivindicaciones de la 1 a la 44 cumplen con el requisito de novedad pero no presentan actividad inventiva.