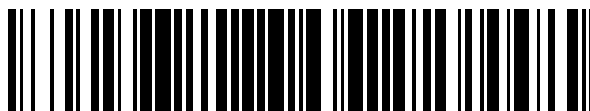


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 965**

51 Int. Cl.:
A61K 33/06 (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01)
A61K 31/593 (2006.01)
A61K 36/48 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 1/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04773435 .5**
96 Fecha de presentación: **17.09.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1669080**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.06.2006**

54 Título: **Procedimiento para inhibir la resorción ósea alveolar y la pérdida de membrana periodontal y composición para la utilización interna destinada a su utilización en el mismo**

30 Prioridad:
19.09.2003 JP 2003328222

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.11.2012

73 Titular/es:
SUNSTAR INC. (100.0%)
3-1, ASAHIMACHI
TAKATSUKI-SHI, OSAKA 569-1195, JP

72 Inventor/es:
SEKIMOTO, YUKIYO;
OTSUKI, HIDEHIKO y
TAKEMURA, AKANE

74 Agente/Representante:
CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 390 965 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

Procedimiento para inhibir la resorción ósea alveolar y la pérdida de membrana periodontal y composición para la utilización interna destinada a su utilización en el mismo.

5

Campo técnico

La presente invención se refiere a un procedimiento para inhibir la resorción ósea alveolar y la pérdida de membrana periodontal de personas que presentan una tendencia a una densidad ósea disminuida, mujeres posmenopáusicas y pacientes de enfermedad periodontal en una etapa de mantenimiento; un procedimiento para inhibir la retracción gingival de dichas personas, y una composición oral, un agente para prevenir o tratar la retracción gingival, y un agente para prevenir o tratar la resorción ósea alveolar y la pérdida de membrana periodontal, comprendiendo cada uno una aglicona de isoflavona de soja, calcio y vitamina D₃.

10

Antecedentes de la técnica

La densidad ósea disminuida está causada por el envejecimiento, los problemas alimentarios/dietéticos tales como una ingesta escasa de calcio, la falta de ejercicio, algunas medicinas, tales como los corticoesteroides adrenales, etc. En particular, las mujeres tienden a sufrir una rápida reducción de la masa ósea debido a la menor secreción de estrógenos a partir de la menopausia. En la presente memoria, una persona presenta una densidad ósea disminuida si su densidad mineral ósea es 1 SD (desviación estándar) o inferior a la media de adultos jóvenes (> -1 SD), según los criterios propuestos por el grupo de investigación WHO en 1994, o una densidad ósea 80% o menos de la media de adultos jóvenes (YAM), según los criterios propuestos por la Japanese Society for Bone and Mineral Research en 1996.

20

25

La enfermedad periodontal es una infección causada por bacterias específicas causantes de enfermedad periodontal. Entre los ejemplos de dichas bacterias causantes de enfermedad periodontal se incluyen bacterias anaeróbicas Gram-negativas tales como *Porphyromonas gingivalis*. Las bacterias causantes de enfermedad periodontal se incrementan en la placa que se forma en torno a la raíz del cuello del diente, induciendo inflamación crónica de los tejidos circundantes, entre ellos las encías, la membrana periodontal y el hueso alveolar, desarrollándose de esta manera los síntomas de la enfermedad periodontal. Debido a la inflamación crónica inducida por las bacterias causantes de enfermedad periodontal, la enfermedad periodontal hace progresar la resorción ósea alveolar, que proporciona soporte a los dientes, y es la causa principal de pérdida de dientes en los países desarrollados.

30

35

Con respecto a las mujeres posmenopáusicas, se ha descubierto que existe una correlación entre la disminución de la densidad ósea y el avance de la enfermedad periodontal (Yasunari Kurosu et al., Nihon Shika Hozongaku Zassi (The Japanese Journal of Conservative Dentistry), 1998), y se considera que una masa ósea disminuida es un factor de riesgo de enfermedad periodontal.

40

El resultado de que una disminución de la densidad ósea se relaciona con el avance de la enfermedad periodontal ha conducido a realizar un experimento animal con bisfosfonato, que es un inhibidor de la resorción ósea. De esta manera, se ha informado de que el bisfosfonato resulta útil para inhibir la resorción ósea alveolar en periodontitis experimental (Reddy et al., J. Periodontol. 66(3):211-217, 1995). Sin embargo, debido a que el bisfosfonato presenta fuertes efectos secundarios, no resulta adecuado para el tratamiento de la enfermedad periodontal, que requiere medicación de largo plazo. Por lo tanto, se ha deseado el desarrollo de una preparación farmacéutica que presente un elevado grado de seguridad.

45

Debido a que los tejidos periodontales no se recuperan por completo ni siquiera después del tratamiento de la enfermedad periodontal, la superficie de la raíz dental del área tratada se encuentra expuesta. Debido a que las partes inflamadas y los tejidos afectados son físicamente extraídos en el procedimiento de tratamiento, el área tratada tiende a sufrir retracción gingival. Por consiguiente, en una etapa de mantenimiento, tras estabilizarse los síntomas después del tratamiento de la enfermedad periodontal, es muy probable que se produzcan retracción gingival y una recaída de la enfermedad periodontal. Por lo tanto, se desea el desarrollo de una preparación farmacéutica que presente un grado elevado de seguridad y que resulte útil para inhibir la retracción gingival y el mantenimiento de tejidos periodontales tales como el hueso alveolar y la membrana periodontal.

50

55

Es bien conocido que el calcio es un componente nutricional necesario para niños en crecimiento, mujeres embarazadas, etc., para mantener o incrementar la densidad de calcio óseo del hueso alveolar ("X-ray, optical microscopic, and scanning electron microscopic research on alveolar bone changes due to vitamin D deficiency", The Journal of the Kyushu Dental Society 46:67-88, 1992). De acuerdo con lo expuesto anteriormente, se dispone de un gran número de suplementos alimentarios de calcio. Es conocido que ciertas sales de calcio (tales como el pantotenato de calcio) inhiben la resorción ósea alveolar, que se relaciona con la enfermedad periodontal (publicación de patente japonesa no examinada nº 1996-133969). De esta manera, está aceptado que la ingesta de calcio y sales de calcio resulta efectiva en cierta medida en la prevención de la enfermedad periodontal.

60

65

En contraste, es conocido que las isoflavonas de soja contienen en abundancia componentes que presentan propiedades antibacterianas y actividades de mejora del metabolismo óseo natural. Por lo tanto, se han utilizado isoflavonas de soja conjuntamente con sales de calcio y vitamina D en los suplementos nutricionales orales para la prevención de la osteoporosis y el fortalecimiento óseo de todo el cuerpo y, en los Estados Unidos, se han comercializado bajo los nombres comerciales de "Osteo Soy" (FreeLife, U.S.A.) y "Soylife" (Schouten, U.S.A.). Al igual que los suplementos ordinarios de calcio, dichos suplementos se presentan en las formas de comprimido oral, cápsula y polvos y no están destinados a la prevención de la enfermedad periodontal. Entre las isoflavonas de la soja, la genisteína muestra actividad antibacteriana contra las bacterias causantes de la enfermedad periodontal; por lo tanto, se ha utilizado como agente antiperiodontitis (publicación de patente japonesa no examinada nº 1992-283518) y se ha utilizado conjuntamente con calcio de alta solubilidad en una composición alimentaria para la prevención de la enfermedad periodontal o para la prevención del avance de la misma (publicación de patente japonesa no examinada nº 1999-243910). Sin embargo, la prevención de la enfermedad periodontal anteriormente indicada se basa en las propiedades antibacterianas de las isoflavonas de la soja y no ha aparecido ningún caso publicado de inhibición de la pérdida de membrana periodontal.

Exposición de la invención

Un objetivo de la presente invención consiste en proporcionar un procedimiento, composición oral y agente de prevención o tratamiento para inhibir la resorción ósea alveolar y la pérdida de membrana periodontal o para inhibir la retracción gingival en personas con una tendencia a una densidad ósea disminuida y en mujeres posmenopáusicas, que simultáneamente presente un grado elevado de seguridad incluso en el caso de que la composición o agente se administre durante periodos de tiempo prolongados.

Se realizó una investigación exhaustiva y, como resultado, descubrieron que la resorción ósea alveolar, la pérdida de membrana periodontal y la retracción gingival podían inhibirse mediante la utilización combinada de una aglicona de isoflavona de soja, calcio y vitamina D₃. Basándose en este resultado, se ha llevado a cabo la presente invención.

Específicamente, la presente invención proporciona las composiciones orales, agentes de prevención o tratamiento y procedimientos siguientes:

1. Utilización de una aglicona de isoflavona de soja, calcio y vitamina D₃ en la preparación de una composición para la utilización en la prevención o el tratamiento de la resorción ósea alveolar y la pérdida de membrana periodontal o la retracción gingival, en la que la aglicona de isoflavona de soja es un extracto de soja integral, la proporción en peso de genisteína/daidzeína en la aglicona de isoflavona de soja se encuentra comprendida en el intervalo de entre 1/1 y 1,5/1, y la proporción del peso total de genisteína y daidzeína en la aglicona de isoflavona de soja es de por lo menos 90%.

2. Utilización según la reivindicación 1, en la que la composición se administra por vía oral.

3. Utilización según la reivindicación 1 ó 2, en la que la composición se administra en personas que presentan una densidad ósea disminuida, mujeres posmenopáusicas o pacientes de enfermedad periodontal en una etapa de mantenimiento.

4. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la aglicona de isoflavona de soja se administra en una cantidad de 10 a 40 mg al día, y el calcio se administra en una cantidad de 500 a 2.000 mg al día.

5. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la proporción de aglicona de isoflavona de soja en la composición o agente es de 0,001% a 10% en peso, y la proporción de calcio en la composición o agente es de 0,01% a 50% en peso.

6. Agente que comprende una aglicona de isoflavona de soja, calcio y vitamina D₃, en la que el agente es una composición oral, y la aglicona de isoflavona de soja es un extracto de soja integral, la proporción en peso de genisteína/daidzeína en la aglicona de isoflavona de soja se encuentra comprendida en el intervalo de 1/1 a 1,5/1, y la proporción del peso total de genisteína y daidzeína en la aglicona de isoflavona de soja es de por lo menos 90%.

7. Agente según la reivindicación 6, en la que la proporción de aglicona de isoflavona de soja en el agente es de 0,001% a 10% en peso, y la proporción de calcio en el agente es de 0,01% a 50% en peso.

8. Agente según la reivindicación 6 o 7, para la utilización en la prevención o tratamiento de la resorción ósea alveolar y la pérdida de membrana periodontal, o la retracción gingival.

En la presente memoria, la retracción gingival incluye un margen gingival que retrocede desde el límite entre el cemento dental y el esmalte, es decir, desde la unión cemento/esmalte, hacia el ápice del diente, exponiendo de esta manera una raíz dental. La retracción gingival puede cuantificarse mediante, por ejemplo, el valor numérico obtenido al restar de la profundidad del bolsillo periodontal (PD), el nivel de unión clínico (CAL) (ver la figura 1). En la presente memoria, los pacientes de enfermedad periodontal en una etapa de mantenimiento comprenden aquellos

que, tras acabar el tratamiento de la enfermedad periodontal, se encuentran en un estado clínicamente recuperado y estable pero requieren observación.

Las agliconas de isoflavona de soja en la presente invención son no glucósidos de isoflavona de soja tales como genisteína, daidzeína, gliciteína, etc., y habitualmente pueden obtenerse en forma de hidrolizados de isoflavona de glucósido de soja. Dichas agliconas de isoflavona de soja pueden obtenerse mediante, por ejemplo, la extracción de un glucósido de semillas (granos enteros de soja) de *Glycine max Merrill* (familia de las leguminosas) según un procedimiento conocido, tal como el dado a conocer en la publicación de patente japonesa no examinada nº 1987-126186, y sometiendo el glucósido obtenido a calentamiento en ácido o hidrólisis con el enzima β -glucuronidasa en una etapa de purificación.

No existen limitaciones respecto a los procedimientos para obtener extractos de soja a partir de soja integral o glucósidos de isoflavona a partir de granos de soja molidos y la obtención de agliconas a partir de los glucósidos. En el caso de que se utilicen hipocótilos de grano de soja en lugar de soja integral, las isoflavonas pueden obtenerse eficientemente; sin embargo, el contenido de glucósidos, tales como daidzina, glicitina, etc., es elevado, y dichos glucósidos no se convierten fácilmente en no glucósidos, tales como genisteína, daidzeína, etc., mediante hidrólisis. Por lo tanto, la soja integral resulta más ventajosa que los hipocótilos de grano de soja como materias primas de agliconas de isoflavona de soja, tales como la genisteína, daidzeína, etc.

La aglicona de isoflavona de soja utilizada en la presente invención es la genisteína y la daidzeína en combinación, de manera que la proporción en peso de genisteína/daidzeína se encuentra comprendida en el intervalo de 1/1 a 1,5/1 y la proporción de peso total de genisteína y daidzeína en la aglicona de isoflavona de soja es de por lo menos 90% en peso. Las agliconas de isoflavona de soja pueden molerse para formar polvos utilizando excipientes que se añaden a las mismas en formas adecuadas para diversas preparaciones orales o pueden utilizarse en formas adecuadas para bebidas, tales como preparaciones en las que se añaden emulsionantes y solubilizadores, las preparaciones que incluyen ciclodextrina, etc.

La proporción de aglicona de isoflavona de soja en la composición o en el agente de prevención/tratamiento de la presente invención no se encuentra limitado con la condición de que permita conseguir los objetivos de la invención. La proporción de aglicona de isoflavona de soja en la composición o en el agente de prevención/tratamiento de la invención habitualmente es de 0,001% a 10% en peso, preferentemente de 0,005% a 5,0% en peso. En el procedimiento para la inhibición de la resorción ósea alveolar y la pérdida de membrana periodontal, y en el procedimiento para la prevención o tratamiento de las mismas según la presente invención, la aglicona de isoflavona de soja habitualmente se administra en un adulto en una cantidad de 10 a 40 mg al día, y preferentemente en una cantidad de 10 a 20 mg al día, y la administración de aglicona de isoflavona de soja puede llevarse a cabo en una dosis al día o en dos o más dosis divididas al día.

Puede utilizarse cualquier calcio natural o sintético en la presente invención. Entre los ejemplos de formas naturales de calcio se incluyen las derivadas de conchas de ostra, cáscaras de huevo, corales, huesos de vacuno, leche, etc., y estos elementos mismos y los productos crudos de los mismos, tales como productos molidos, productos secos, etc., pueden ser utilizados como fuentes de calcio. Entre los ejemplos de formas sintéticas de calcio se incluyen gluconato de calcio, lactato de calcio, cloruro de calcio, glicerofosfato de calcio, pantotenato de calcio, fosfato terciario de calcio, carbonato de calcio, citrato de calcio, etc. Dichas formas de calcio pueden utilizarse individualmente o en una combinación de dos o más.

La proporción de calcio en la composición o en el agente de prevención/tratamiento de la presente invención no se encuentra limitada con la condición de que permita conseguir los objetivos de la invención. La proporción de calcio en la composición o en el agente de prevención/tratamiento de la invención habitualmente es de 0,01% a 50% en peso, y preferentemente de 0,1% a 20% en peso, calculado como el contenido de Ca. En el procedimiento para la inhibición de la resorción ósea alveolar y la pérdida de membrana periodontal y en el procedimiento para la prevención o tratamiento de las mismas según la presente invención, el calcio habitualmente se administra en un adulto en una cantidad de 500 a 2.000 mg al día, y preferentemente en una cantidad de 500 a 1.000 mg al día, y la administración del calcio puede llevarse a cabo en una dosis al día o en dos o más dosis divididas al día.

La vitamina D₃, que se utiliza en la presente invención, también se denomina colecalciferol. Al utilizarla en la composición o en el agente de prevención/tratamiento de la invención, la vitamina D₃ puede encontrarse en forma cristalina o puede encontrarse en la forma de una preparación para la estabilización. La proporción de vitamina D₃ en la composición o en el agente de prevención/tratamiento de la presente invención no se encuentra limitada con la condición de que permita conseguir los objetivos de la invención. La proporción de vitamina D₃ en la composición o en el agente de prevención/tratamiento de la invención habitualmente es de 10⁻⁸% a 10⁻¹% en peso, y preferentemente de 10⁻⁷% a 10⁻²% en peso. En el procedimiento para la inhibición de la resorción de huso alveolar y la pérdida de membrana periodontal y en el procedimiento de prevención o tratamiento de las mismas según la presente invención, la vitamina D₃ habitualmente se administra en el adulto en una cantidad de 200 IU a 800 IU al día, y preferentemente en una cantidad de 200 IU a 400 IU al día, y la administración de vitamina D₃ puede llevarse a cabo en una dosis al día o en dos o más dosis divididas al día.

La composición de la presente invención es una composición oral para la inhibición de la resorción ósea alveolar y la inhibición de la pérdida de membrana periodontal. Entre los ejemplos de composiciones orales se incluyen composiciones alimentarias, composiciones farmacéuticas, etc., y sus ejemplos preferidos son las composiciones alimentarias. Las formas de composiciones orales de la presente invención comprenden las utilizadas en los campos alimentario y farmacéutico; sin embargo, las formas preferibles son aquéllas que permiten que la composición permanezca en la cavidad oral durante un tiempo prolongado, tales como trociscos, gomas de mascar, comprimidos masticables, dulces gomosos, caramelos, etc. Entre dichas formas, los trociscos y los comprimidos masticables resultan especialmente preferibles. Los comprimidos, tales como los trociscos y los comprimidos masticables, preferentemente se producen mediante el procedimiento proporcionado a continuación.

Una mezcla de polvos (diámetro de partícula de los polvos no superior a 250 μm) de aglicona de isoflavona de soja con otros componentes, tales como calcio, alcohol de sacárido y excipiente, se humectan con alcohol, agua y opcionalmente un disacárido o sacárido reductor de grado de polimerización más elevado, tal como polidextrosa, dextrina reductora, maltitol, maltotriitol, etc., o una combinación de dichos disacáridos o sacáridos reductores de grado de polimerización más elevado, y se granulan. Los gránulos resultantes se mezclan con saborizante, una preparación de vitamina D₃, lubricante, componentes útiles que son sensibles al calor o la humedad, etc., según resulte necesario, y se comprimen. A continuación se forman los comprimidos resultantes en comprimidos con un diámetro de entre 12 mm y 20 mm, un grosor de entre 3 y 6 mm y un peso de entre 500 y 3.000 mg por comprimido utilizando una máquina compresora giratoria. La dureza del comprimido medido en la dirección del diámetro con un analizador de dureza Kiya preferentemente se encuentra comprendida en el intervalo de entre 5 kg y 15 kg, y más preferentemente en el intervalo de entre 7 kg y 13 kg.

El agente de prevención/tratamiento de la presente invención resulta útil para prevenir o tratar la resorción ósea alveolar y la pérdida de membrana periodontal o para prevenir o tratar la retracción gingival, y el agente comprende una aglicona de isoflavona de soja, calcio y vitamina D₃ como componentes efectivos. La forma del agente de prevención/tratamiento de la invención no se encuentra limitada, con la condición de que resulte adecuada para la ingestión oral, y el agente de prevención/tratamiento puede presentarse, por ejemplo, en formas que puedan utilizarse para la ingestión oral en alimentos, farmacéuticos, etc.

La composición oral y el agente de prevención/tratamiento de la presente invención pueden contener aditivos utilizados típicamente en alimentos, tales como ajustadores del pH, ácidos orgánicos, alcoholes de sacárido, edulcorantes, saborizantes, materiales inhibidores de la formación de la placa dental y materiales inhibidores del mal aliento; aditivos comestibles utilizados en farmacéuticos, tales como excipientes, otros componentes efectivos y portadores, etc., según resulte necesario, con la condición de que los efectos de la presente invención no resulten perjudicados por los mismos. Entre los ejemplos de materiales para dichos aditivos se incluyen fosfatos, ácido málico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido pantoténico, alcoholes de sacáridos tales como sorbitol, xilitol, eritritol, palatinit, palatinosa, maltitol y sacáridos de almidón reductores, sacáridos isomerizados tales como isomaltooligosacáridos reductores, gomas base, goma arábiga, gelatina, cetilmethylcelulosa, sacarina sódica, aspartamo, estearato de magnesio, sacárido granulado, sacárido en polvo, jarabe de almidón, celulosa microcristalina, 1-mentol, vitaminas del grupo D diferentes de la vitamina D₃, vitaminas del grupo K tales como la vitamina K, vitamina P, lisina, sales de magnesio, calcitonina, ipriflavona, etc. Las cantidades de dichos aditivos no se encuentran limitadas y pueden determinarse convenientemente según la utilización pretendida, etc.

El procedimiento para inhibir la resorción ósea alveolar y la pérdida de membrana periodontal comprende la administración por vía oral de por lo menos un elemento seleccionado de entre el grupo que consiste de las composiciones orales y agentes de prevención/tratamiento anteriormente indicados. El procedimiento para prevenir o tratar la retracción gingival y el procedimiento para prevenir o tratar la resorción ósea alveolar y la pérdida de membrana periodontal comprende la administración por vía oral de una aglicona de isoflavona de soja, calcio y vitamina D₃.

En dichos procedimientos, el sujeto de administración no se encuentra limitado a la condición de mamífero; sin embargo, los sujetos preferidos para la administración son personas que presentan una densidad ósea disminuida, mujeres posmenopáusicas y pacientes de enfermedad periodontal en una etapa de mantenimiento. Una persona con densidad ósea disminuida es una persona con una densidad mineral ósea que es 1 SD (desviación estándar) o más inferior a la medida de adultos jóvenes (> -1 SD).

La cantidad, forma, etc. de administración de la composición oral y del agente de prevención/tratamiento de la presente invención se han indicado anteriormente.

60 Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es una vista en sección de una corona de diete, raíz dental y tejido periodontal, que muestra la relación entre CAL, PD y la retracción gingival.

65 La figura 2 es un gráfico que muestra el cambio del nivel de MMP-8 con el tiempo en el líquido crevicular gingival (GCF) obtenido en el Ejemplo de ensayo 1.

Mejor modo de poner en práctica la invención

5 La presente invención se describe a continuación con mayor detalle haciendo referencia a los ejemplos y los ejemplos de ensayo. Sin embargo, la presente invención no se encuentra limitada a dichos ejemplos. En estos ejemplos, los porcentajes son en peso, a menos que se indique lo contrario.

Ejemplo de ensayo 1: ensayo de la inhibición de la resorción ósea y de la inhibición de la pérdida de membrana periodontal utilizando pacientes de mantenimiento periodontal

10 1. Sujetos de ensayo

15 Los sujetos de ensayo eran 50 mujeres pacientes de enfermedad periodontal por lo menos un año después de la menopausia. Durante la selección de los sujetos de ensayo se confirmó que no presentaban ninguna enfermedad sistémica subyacente crítica, que no se encontraban bajo tratamiento de reemplazo hormonal o tratamiento medicamentoso de la osteoporosis, y que, en los últimos tres meses, no se habían sometido a tratamiento periodontal quirúrgico o medicación antibiótica. Los 50 sujetos de ensayo se asignaron aleatoriamente a dos grupos: un grupo de ensayo y un grupo de placebo.

20 2. Preparación de farmacéutico de ensayo

Prescripción de la preparación farmacéutica de ensayo:

| | | |
|----|---|--------------------------------------|
| 25 | Calcio de concha no calcinado | 650 mg (contenido de calcio: 250 mg) |
| | Extracto de isoflavona de soja | 17 mg |
| | (que contenía 5 mg de aglicona de isoflavona de soja) | |
| | (genisteína:daidzeína=1,3:1) | |
| | Vitamina D ₃ | 2,5 µg (100 IU) |
| | Alcohol de sacárido | Equilibrio |
| 30 | Edulcorante, saborizante, etc. | 140 mg |
| | Total | 2.000 mg/comprimido |

3. Procedimiento de ensayo

35 Los sujetos ingirieron dos comprimidos de la preparación farmacéutica de ensayo tras el desayuno durante 24 semanas. En el momento de la distribución de los comprimidos (en adelante denominado línea base), y en las semanas 12 y 24 después del inicio de la ingestión de los comprimidos, se les sometió a un cuestionario, radiografías estándares de la cavidad oral, examen del tejido periodontal y muestreo del líquido crevicular gingival (en lo sucesivo denominado GCF) para la medición de marcadores bioquímicos. Las cantidades de Ca y de daidzeína y genisteína de isoflavonas de soja que los sujetos habían ingerido en los alimentos, etc., se calcularon a partir de los registros de las comidas realizados por el dietistas cualificados.

4. Examen del tejido periodontal

45 1) Profundidad del bolsillo periodontal (en adelante denominada PD) y nivel de unión clínico (en lo sucesivo denominado CAL).

50 Se midieron PD y CAL de todos los dientes excepto los terceros molares, en unidades de 0,5 mm mediante el procedimiento de seis puntos, utilizando una sonda de 15 mm (UNC15, Hu-Friedy, USA) con una escala graduada en incrementos de 1 mm. CAL es la distancia entre la unión cemento/esmalte y el fondo del bolsillo periodontal (ver la fig. 1).

2) Retracción gingival

55 Se indicó la retracción gingival mediante el valor numérico obtenido al restar la PD del CAL en cada punto.

3) Altura del hueso alveolar (en adelante denominada ACH)

60 Se llevaron a cabo radiografías estándares de los sitios molares en ambos lados mediante el procedimiento de aleta de mordida y el mismo experto midió la distancia entre la unión cemento/esmalte y la cresta del hueso alveolar a lo largo de la superficie de la raíz dental.

5. Medición de marcadores bioquímicos en GCF

65 Se muestreó el GCF procedente de sitios mesio bucales de los terceros molares en el lado derecho del maxilar superior y en el lado izquierdo del maxilar inferior, utilizando Periopaper (Proflow™ Incorporated, USA). Se insertó el Periopaper en el fondo de un bolsillo, se dejó durante 10 segundos y se extrajo para medir la cantidad de GCF con

un Periotron 8000 (Harco Electronics, USA). Tras introducir el Periopaper en un microtubo, éste se utilizó para medir la metaloproteasa-8 (en adelante denominada MMP-8), que es un índice del daño al tejido conectivo. Tras el procesamiento extractivo con tampón de cloruro de Tris (pH 7,6), se midió la MMP-8 utilizando el sistema de ELISA Human Biotrak de MMP-8 (Amersham Biosciences, USA). Se calculó la cantidad total de MMP-8 de cada muestra de GCF a partir de los resultados de medición.

6. Análisis estadístico

Los factores de fondo del sujeto, y ACH, PD, CAL y retracción gingival se analizaron mediante un análisis de la varianza unidireccional (ANOVA) y una prueba posterior de comparaciones múltiples. Se utilizaron los valores de PD y CAL para el análisis, ignorando la cifra del primer decimal. El cambio en el tiempo dentro de cada grupo se analizó utilizando una prueba no paramétrica con corrección de Bonferroni. Para todos los análisis se aplicó un nivel de significancia de dos colas del 5%.

7. Resultados

1) Condición general

No se identificaron diferencias significativas entre grupos en términos de los factores de fondo: edad, IMC, edad de menopausia, número de años transcurridos desde la menopausia, número de fumadores, número de dientes presente y las cantidades medias de ingestión de Ca, daidzeína y genisteína procedentes de alimentos durante el periodo experimental.

2) Examen del tejido periodontal

No se identificaron diferencias significativas entre grupos en términos de los valores medios de CAL, retracción gingival y ACH en el tiempo de línea base.

2-1) CAL

La Tabla 1 muestra los valores medios de CAL y las tasas medias de cambio (que se obtienen dividiendo la magnitud del cambio del valor medio de AL a las 12 o 24 semanas a partir del valor medio de línea base de CAL). En ambos grupos las áreas que presentaban una CAL de por lo menos 3 mm en el tiempo de línea base, bajo cuidados de mantenimiento tras el tratamiento, mostraron una reducción significativa de CAL respecto a la línea base en las semanas 12 y 24. Con el fin de ajustar para la diferencia entre grupos en el tiempo de línea base, se llevó a cabo un análisis de las tasas de cambio medias de CAL obtenidas mediante división de la magnitud del cambio de CAL en la semanas 12 o 24 respecto al valor de línea base de CAL. En consecuencia, comparado con el grupo de placebo, el grupo de ensayo mostró una mejora significativa de CAL en la semana 24.

Tabla 1

| Grupo | Valor medio de CAL (mm) | | | Tasa de cambio de CAL (%) | |
|------------------|-------------------------|-----------|-----------|---------------------------|--------------------|
| | Línea base | Semana 12 | Semana 24 | Δ Semana 12 | Δ Semana 24 |
| Grupo de ensayo | 3,90 | 3,42 | 3,34 | -12,5 | -14,2 |
| Grupo de placebo | 4,08 | 3,75 | 3,74 | -8,9 | -8,9 |

2-2) Retracción gingival

La Tabla 2 muestra los valores medios de retracción gingival y las tasas de cambio (obtenidas dividiendo la magnitud del cambio del valor medio de retracción gingival a las 12 o 24 semanas por el valor medio de retracción gingival de línea base). En el grupo de ensayo y en el grupo de placebo, las áreas que presentaban una retracción gingival al inicio del ensayo mostraron una mejora significativa de la retracción gingival a las 12 y 24 semanas. Sin embargo, el grupo de ensayo mostró una diferencia significativa respecto al grupo de placebo en la tasa de cambio de la retracción gingival al final del ensayo.

Tabla 2

| Grupo | Valor medio de la retracción gingival (mm) | | | Tasa de cambio de la retracción gingival (%) | |
|------------------|--|-----------|-----------|--|------------|
| | Línea base | Semana 12 | Semana 24 | ΔSemana 12 | ΔSemana 24 |
| Grupo de ensayo | 1,70 | 1,19 | 1,08 | -30,1 | -37,8 |
| Grupo de placebo | 1,97 | 1,74 | 1,74 | -15,0 | -16,4 |

2-3) ACH

5 La Tabla 3 muestra las tasas de cambio de ACH (obtenidas dividiendo la magnitud del cambio del valor medio de la ACH en la semana 12 o 24 por el valor medio de ACH de línea base). Con el fin de ajustar la diferencia entre grupos del tiempo de la línea base, el análisis se llevó a cabo con las tasas medias de cambio de ACH obtenidas mediante división de la magnitud del cambio de ACH en la semana 12 o 24 por el valor de ACH de la línea base. En consecuencia, en comparación con el grupo de placebo, el grupo de ensayo mostró una tendencia a inhibir la ACH y, en particular, se observó una diferencia significativa respecto al grupo de placebo en la semana 12.

Tabla 3

| Grupo | Tasa de cambio de la ACH (%) | |
|------------------|------------------------------|------------|
| | ΔSemana 12 | ΔSemana 24 |
| Grupo de ensayo | 0,3 | 0,3 |
| Grupo de placebo | 7,1 | 9,5 |

2-4) Nivel de MMP-8 en el GCF

La figura 2 muestra los valores medios de MMP-8 en el tiempo de línea base, en la semana 12 y en la semana 24. El grupo de placebo no mostró ningún cambio, mientras que el grupo de ensayo mostró reducciones significativas respecto de la línea base en las semanas 12 y 24.

El resultado del ensayo indicado anteriormente reveló los puntos siguientes.

La presente preparación farmacéutica de ensayo indujo una mejora de la CAL de los pacientes de enfermedad periodontal posmenopáusica en la etapa de mantenimiento. De esta manera, se descubrió que la preparación farmacéutica presentaba la acción de mejora de la unión del tejido conectivo por la membrana periodontal, es decir, la unión normal del tejido periodontal obtenida por la membrana periodontal situada entre el hueso alveolar y la superficie de la raíz dental (cemento). Debido a que la preparación farmacéutica de ensayo inhibió el nivel de MMP-8, se descubrió que la preparación farmacéutica presentaba la acción de prevenir la pérdida del tejido conectivo compuesto principalmente de membrana periodontal, resultando útil de esta manera para la inhibición de la pérdida de la membrana periodontal.

Aunque la resorción ósea alveolar tiende a avanzar rápidamente en las mujeres posmenopáusicas, el presente grupo de ensayo mostró una inhibición del incremento de la ACH en comparación con el grupo de placebo. De esta manera, se encontró un efecto de inhibición de la resorción ósea alveolar.

Aunque la retracción gingival tiende a producirse fácilmente en las zonas tratadas, se observó una mejora en el presente ensayo. De esta manera, se encontró que podía prevenirse y/o mejorarse no sólo una recaída de la enfermedad periodontal sino también la caries de la superficie de la raíz dental y la hipersensibilidad debida a la exposición de las raíces, y que también podían mejorarse los aspectos estéticos.

Ejemplo 1: gránulo (ingestión: 4 g al día)

Se produjeron gránulos mediante un procedimiento estándar, utilizando los componentes siguientes:

| | |
|--|--------------|
| Componente | Cantidad (%) |
| Calcio de suero (contenido de calcio: 26%) | 50,00 |
| Extracto de isoflavona de soja (contenido de aglicona: 30%) (genisteína:daidzeína=1,5:1) | 1,00 |
| Extracto de regaliz soluble en aceite | 1,00 |
| Vitamina D ₃ (contenido de vitamina D ₃ =0,25%) | 0,05 |
| Xilitol | 40,00 |

| | |
|--------------|------------|
| Palatinit | Equilibrio |
| Aspartamo | 0,10 |
| Goma arábica | 1,00 |
| Saborizante | 2,50 |
| Total | 100,00 |

Ejemplo 2: comprimido de solución intraoral (ingestión: 4 g al día)

5 Se produjeron comprimidos de solución intraorales mediante un procedimiento estándar, utilizando los componentes siguientes:

| Componente | Cantidad (%) |
|--|--------------|
| Calcio de conchas de ostra (contenido de calcio: 39%) | 35,00 |
| Extracto de isoflavona de soja (contenido de aglicona: 70%) (genisteína:daidzeína=1,3:1) | 0,5 |
| Palatinit | Equilibrio |
| Maltitol | 30,00 |
| Vitamina D ₃ (contenido de vitamina D ₃ =0,25%) | 0,05 |
| Polidextrosa | 5,00 |
| Éster de ácido graso de sacarosa | 4,00 |
| Cacao en polvo | 5,00 |
| Sucralosa | 1,00 |
| Saborizante | 2,50 |
| Total | 100,00 |

Ejemplo 3: comprimido de solución intraoral (ingestión: 4 g al día)

10 Se produjeron comprimidos de solución intraorales mediante un procedimiento estándar, utilizando los componentes siguientes:

| Componente | Cantidad (%) |
|--|--------------|
| Fosfato terciario de calcio (contenido de calcio: 39,1%) | 35,00 |
| Extracto de isoflavona de soja (contenido de aglicona: 33%) (genisteína:daidzeína=1,3:1) | 1,50 |
| Vitamina K | 0,01 |
| Preparación de vitamina D ₃ (contenido de vitamina D ₃ =0,25%) | 0,1 |
| Xilitol | 31,00 |
| Palatinit | Equilibrio |
| Ácido cítrico | 0,50 |
| Goma arábica | 1,20 |
| Estearato de magnesio | 1,00 |
| Saborizante | 3,00 |
| Total | 100,00 |

15 **Ejemplo 4: goma de mascar (ingestión: 20 g al día; elución de 40% de la isoflavona de soja; elución de 85% del calcio y elución del 40% de la vitamina D₃)**

Se produjo una goma de mascar mediante un procedimiento estándar, utilizando los componentes siguientes:

| Componente | Cantidad (%) |
|---|--------------|
| Material amorfo de gluconato de calcio-lactato de calcio | 30,00 |
| Extracto de té | 0,05 |
| Extracto de isoflavona de soja (contenido de aglicona:70%) (genisteína:daidzeína=1,3:1) | 0,25 |
| Goma base | 27,00 |
| Eritritol | 10,00 |
| Xilitol | 38,00 |
| Vitamina D ₃ (contenido de vitamina D ₃ =0,25%) | 0,0001 |
| Jarabe de azúcar de malta reductor | Equilibrio |

| | |
|-------------|--------|
| Saborizante | 5,00 |
| Total | 100,00 |

Ejemplo 5: caramelo (ingestión: 30 g al día)

Se produjo un caramelo mediante un procedimiento estándar, utilizando los componentes siguientes.

- 5 Se incorporó calcio de conchas de ostra, xilitol, extracto de regaliz soluble en aceite, extracto de polifenoles del té, vitamina D₃ y saborizante en polvo en el centro del caramelo en forma de polvo.

| Componente | Cantidad (%) |
|--|--------------|
| Calcio de conchas de ostra (contenido de calcio: 39%) | 5,00 |
| Extracto de regaliz soluble en aceite | 0,05 |
| Extracto de isoflavona de soja (contenido de aglicona: 70%) (genisteína:daidzeína=1,3:1) | 0,1 |
| Xilitol | 5,00 |
| Extracto de polifenoles del té | 0,05 |
| Palatinit | Equilibrio |
| Maltitol | 10,00 |
| Aspartamo | 0,04 |
| Ácido cítrico | 0,50 |
| Saborizante de aceite | 0,20 |
| Saborizante en polvo | 0,30 |
| Vitamina D ₃ (contenido de vitamina D ₃ =0,25%) | 0,0001 |
| Total | 100,00 |

Ejemplo 6: trocisco (ingestión: 8 g al día)

10

Se produjo un trocisco mediante el procedimiento estándar, utilizando los componentes siguientes:

| Componente | Cantidad (%) |
|--|--------------|
| Citrato de calcio (contenido de calcio: 21%) | 10,00 |
| Fosfato terciario de calcio (contenido de calcio: 39%) | 15,00 |
| Extracto de isoflavona de soja (contenido de aglicona: 70%) (genisteína:daidzeína=1:1) | 0,25 |
| Vitamina D ₃ (contenido de vitamina D ₃ : 0,25%) | 0,05 |
| Palatinit | 33,00 |
| Xilitol | Equilibrio |
| Carboximetilcelulosa sódica | 1,00 |
| Ácido cítrico | 2,00 |
| Ácido málico | 1,00 |
| Aspartamo | 0,50 |
| Éster de ácido graso de sacarosa | 4,00 |
| Saborizante | 2,00 |
| Total | 100,00 |

Ejemplo 7: formulación de bebida (ingestión: 100 ml al día)

15

Se produjo una formulación de bebida mediante un procedimiento estándar, utilizando los componentes siguientes:

| Componente | Cantidad |
|---|----------|
| Ácido láctico de fermentación (solución acuosa al 50%) | 0,97 g |
| Ácido glucónico (solución acuosa al 50%) | 3,88 g |
| Material amorfo de gluconato de calcio-lactato de calcio (contenido de calcio: 10%) | 5,00 g |
| Material de inclusión de aglicona de isoflavona de soja-β- ciclodextrina (contenido de aglicona: 3%) (genisteína:daidzeína:1,5:1) | 0,350 g |
| Eritritol | 7,00 g |
| Sucralosa | 0,03 g |
| Stevia | 0,01 g |

ES 2 390 965 T3

| | |
|---|------------|
| Vitamina D ₃ (contenido de vitamina D ₃ : 0,2%) | 0,003 g |
| Agua purificada | Equilibrio |
| Total | 100 ml |

REIVINDICACIONES

- 5 1. Utilización de una aglicona de isoflavona de soja, calcio y vitamina D₃ en la preparación de una composición para la utilización en la prevención o el tratamiento de la resorción ósea alveolar y la pérdida de membrana periodontal, o de la retracción gingival, en la que la aglicona de isoflavona de soja es un extracto de soja integral; la proporción en peso de genisteína/daidzeína en la aglicona de isoflavona de soja se encuentra comprendida en el intervalo de 1/1 a 1,5/1; y la proporción del peso total de genisteína y daidzeína en la aglicona de isoflavona de soja es de por lo menos 90%.
- 10 2. Utilización según la reivindicación 1, en la que la composición se administra por vía oral.
- 15 3. Utilización según la reivindicación 1 o 2, en la que la composición se administra a personas que presentan una densidad ósea disminuida, mujeres posmenopáusicas o pacientes de enfermedad periodontal en una etapa de mantenimiento.
- 20 4. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la aglicona de isoflavona de soja se administra en una cantidad de 10 mg a 40 mg al día; y el calcio se administra en una cantidad de 500 mg a 2.000 mg al día.
- 25 5. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la proporción de aglicona de isoflavona de soja en la composición o agente es de 0,001% a 10% en peso, y la proporción de calcio en la composición o agente es de 0,01% a 50% en peso.
- 30 6. Agente que comprende una aglicona de isoflavona de soja, calcio y vitamina D₃, en el que el agente es una composición oral, y la aglicona de isoflavona de soja es un extracto de soja integral; la proporción en peso de genisteína/daidzeína en la aglicona de isoflavona de soja se encuentra comprendida en el intervalo de 1/1 a 1,5/1; y la proporción del peso total de genisteína y daidzeína en la aglicona de isoflavona de soja es de por lo menos 90%.
7. Agente según la reivindicación 6, en el que la proporción de aglicona de isoflavona de soja en el agente es de 0,001% a 10% en peso; y la proporción de calcio en el agente es de 0,01% a 50% en peso.
8. Agente según la reivindicación 6 o 7, para la utilización en la prevención o el tratamiento de la resorción ósea alveolar y la pérdida de membrana periodontal, o la retracción gingival.

Fig. 1

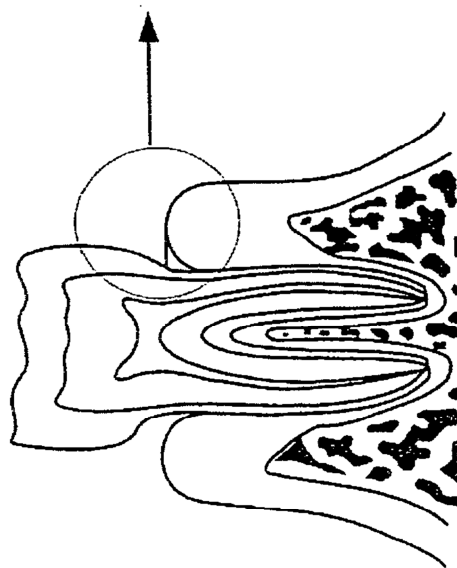
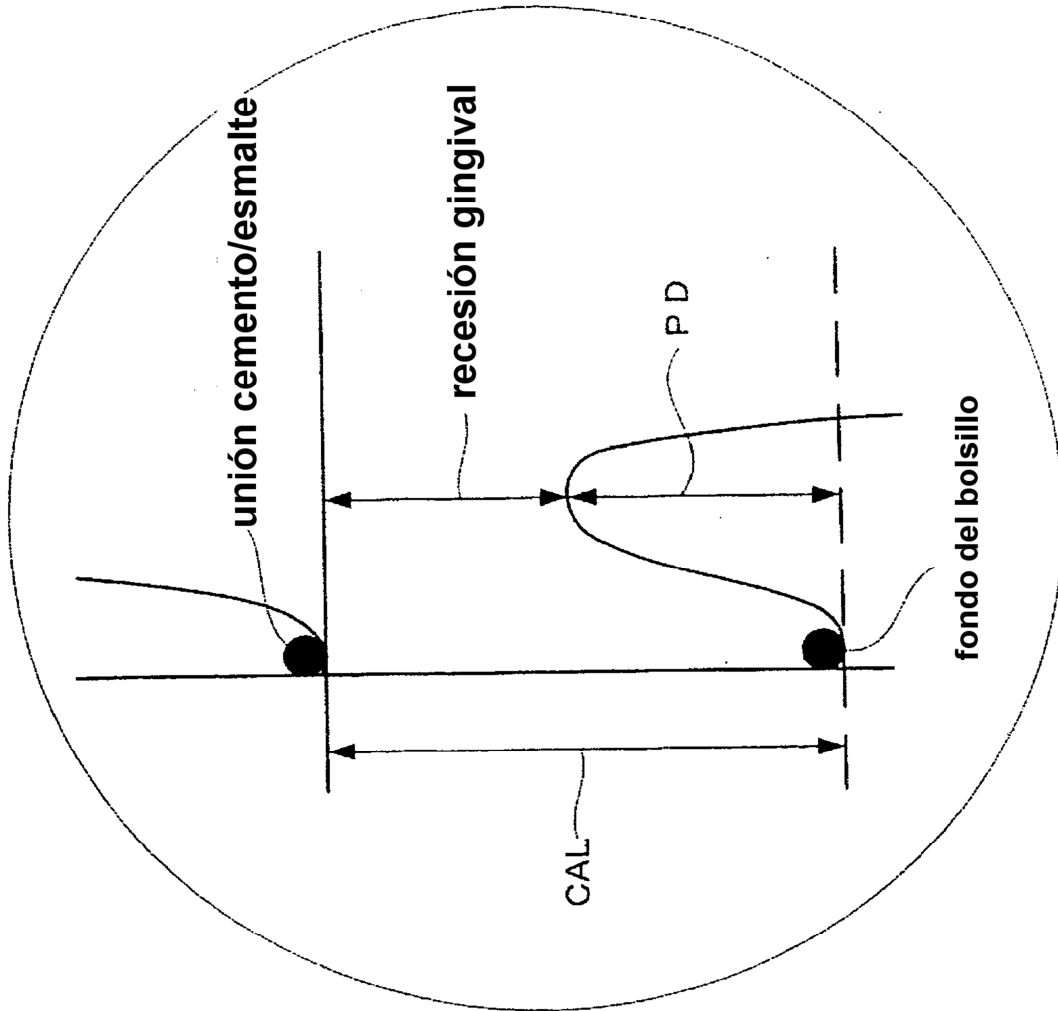


Fig. 2

Cambio del nivel de MMP-8 en el líquido crevicular gingival (GCF) con el tiempo

