

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 599 954**

51 Int. Cl.:

**A23L 33/16** (2006.01)

**A23L 33/10** (2006.01)

**A23L 2/52** (2006.01)

**A23K 20/20** (2006.01)

**A23K 20/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.03.2009 PCT/GB2009/000768**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.09.2009 WO09115827**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.03.2009 E 09721450 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.07.2016 EP 2268161**

54 Título: **Suplemento alimenticio**

30 Prioridad:

**20.03.2008 GB 0805279**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**06.02.2017**

73 Titular/es:

**THE NOTTINGHAM TRENT UNIVERSITY (100.0%)  
Clifton Lane  
Nottingham NG11 8NS, GB**

72 Inventor/es:

**PERRY, CAROLE CELIA y  
BELTON, DAVID JOHN**

74 Agente/Representante:

**DURÁN MOYA, Carlos**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques  
o Bemerkungen) en el folleto original publicado  
por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 599 954 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

Suplemento alimenticio

5 La presente invención se refiere a suplementos alimenticios que comprenden una sal de silicio del grupo Ia, un ácido hidroxicarboxílico de C1 a C6 y un aceite, y a procedimientos de fabricación de dichos suplementos y a los productos para alimentación animal, alimentos o bebidas que los contienen.

10 **Antecedentes técnicos**

A pesar de que el silicio es el segundo elemento más abundante en la naturaleza, enlazado como silicatos en las rocas y que se ha encontrado solubilizado como ácido silícico monomérico en agua dulce y marina, no siempre se ha considerado como un nutriente esencial en las especies animales.

15 El trabajo realizado al final de los años 70, que implicaba la eliminación de silicio de la dieta de los pollos y ratas<sup>1,2</sup>, mostró su función en la formación de la densidad ósea y los tejidos conectivos y estudios posteriores mostraron que la formación de colágeno se podía mejorar mediante la formación de prolina e hidroxiprolina en presencia de silicio<sup>3,4</sup>. Además, se ha descubierto que el silicio está reducido en el suero de mujeres postmenopáusicas, un grupo en el que la pérdida de la densidad ósea es común<sup>5</sup>. Se cree que el silicio es esencial en la dieta, pero el mecanismo exacto mediante el que actúa es incierto y, hasta la fecha, no han sido identificados procesos metabólicos que impliquen silicio en especies animales. Sin embargo, se ha sugerido que el silicio ayuda en la formación de los componentes de los glucosaminogucanos y del colágeno de la matriz ósea, a través de su función como un constituyente de la enzima prolilhidrolasa. Como alternativa, el silicio podría tener un papel estructural como componente de los glucosaminoglucanos y los complejos de glucosamino-proteína, existiendo como silanolato en mucopolisacáridos y enlazando diferentes polisacáridos en la misma cadena de polisacárido, o enlazando mucopolisacáridos de ácidos a proteína. Muchos estudios recientes han reforzado la sugerencia de que el silicio es importante en la producción ósea y de tejido conectivo. Uno que implicaba un gran estudio de más de 2800 pacientes mostró una relación significativa entre la ingesta de silicio y la densidad mineral ósea<sup>6</sup>. El documento US 5707970 da a conocer un complejo de arginina que contiene silicato y su utilización en la prevención y el tratamiento de la aterosclerosis y como suplemento de la dieta.

Un segundo estudio de líneas celulares *in vitro* mostró que el ácido ortosilícico aumentaba la formación de colágeno de tipo 1, un componente del tejido conectivo y óseo<sup>7</sup>, y una mejora del estado de la piel, el cabello y las uñas dañados por el sol, cuando se añadió silicio estabilizado con colina a la dieta en un estudio doble ciego con placebo<sup>8</sup>.

Los suplementos de silicio, además, han demostrado ser beneficiosos en el entrenamiento de los caballos, en los que se ha logrado una reducción significativa de lesiones, y en la cría comercial de animales en la que se administra de forma rutinaria suplementos de silicio (por lo general en forma de zeolitas). No se han establecido recomendaciones sobre la ingesta nutricional adecuada, ya sea por el COMA (Comité de Aspectos Médicos de la Política de Alimentación y Nutrición) u otros órganos asesores, sin embargo la deficiencia de silicio no se ha observado en seres humanos. La ingesta dietética de silicio es en gran parte de origen vegetal, incluyendo niveles particularmente elevados en cereales tales como la avena, la cebada o el arroz, pero este está esencialmente no biodisponible, debido a la baja solubilidad del silicio en el agua. Los niveles son más bajos en los alimentos de origen animal. El silicio también se encuentra en el agua potable como ácido ortosilícico, que es su forma bioactiva, asimilable, y esta es la fuente de la mayoría de la sílice dietética biodisponible, que proporciona hasta 10 mg de silicio en forma de ácido monosilícico con un consumo estimado de 2 l de agua.

Los suplementos alimenticios del Reino Unido contienen hasta 500 mg de silicio, pero este está, por lo general, en forma de geles/soles de sílice, cuarzo o sílice pulverizados derivados de material vegetal, ninguno de los cuales son fácilmente biodisponibles.

Se han descrito soluciones de silicio soluble estabilizado con compuestos de amonio cuaternario y estas han demostrado que proporcionan niveles elevados de silicio biodisponible. Sin embargo, debido a la naturaleza de estos complejos, el alimento líquido se suministra como una solución muy cáustica y existe el potencial de errores de dosificación y accidentes en su utilización. Además, las fuentes alternativas de sílice, tales como silicato de potasio, también son cáusticas.

Los inventores han demostrado que es posible recuperar la biodisponibilidad de sólidos liofilizados a partir de estas soluciones cáusticas estabilizadas y, además, recuperar la biodisponibilidad de los mismos sólidos después de la mezcla con ácidos orgánicos (por ejemplo, ácidos cítrico y tartárico de origen natural) proporcionando un producto de pH neutro compensado internamente. Además, la fuente de silicio puede ser biogénica (a partir de especies vegetales tales como el arroz o la cola de caballo o de origen posible de diatomeas). La sílice de estas especies tiene un área superficial relativamente elevada y se ha descubierto que se disuelve rápidamente en el medio de estabilización. Habitualmente, se utiliza tetracloruro de silicio hidrolizado, que reacciona violentamente con el agua, es irritante para los ojos, el aparato respiratorio y la piel, como la fuente de silicio para las sales de silicio

estabilizadas mediante amonio cuaternario y, por lo tanto, la utilización preferente de sílice biogénico es, por lo tanto, una mejora por motivos ambientales y de coste.

Un primer aspecto de la presente invención da a conocer:

5

Un procedimiento de fabricación de un suplemento alimenticio, según se define en la reivindicación 1. También se da a conocer, en un segundo aspecto de la presente invención, un suplemento alimenticio, según se define en la reivindicación 10.

10

Los inventores han descubierto que la combinación de la sílice con, como mínimo, uno de un compuesto de amonio cuaternario o un hidróxido del grupo Ia (por ejemplo, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio), junto con un ácido hidroxicarboxílico de C1 a C6 proporciona una fuente de sílice biodisponible a una dosificación predecible; permite que el pH del suplemento, si se disuelve, esté controlado, por ejemplo a un pH sustancialmente neutro; y permite que la dosis se controle fácilmente, permitiendo la producción de un producto sólido.

15

Los inventores han descubierto también que el silicato de sodio o el silicato de potasio (o metasilicato de sodio o metasilicato de potasio), se pueden tamponar también de manera ventajosa con un ácido hidroxicarboxílico de C1 a C6. Esto tiene la ventaja de poderse producir a partir de sales de silicio fácilmente disponibles, a la vez que tienen todavía una biodisponibilidad aumentada y siguen siendo fáciles de utilizar.

20

Preferentemente, la sal de silicio del grupo Ia es silicato de sodio o silicato de potasio. Habitualmente, la relación molar de  $\text{Na}_2\text{SiO}_3$ :grupos carboxilato en el ácido orgánico es de 1:2.

25

La naturaleza del producto significa que la composición final es, preferentemente, sustancialmente no tóxica a las concentraciones a las que finalmente se administra, que se pretende que sean de, aproximadamente, 200 a 1.000 ppm como  $\text{Si}(\text{OH})_4$ .

30

Habitualmente, el 60-80% del silicio añadido a estas soluciones sigue siendo bioactivo, tal como se determina por un procedimiento colorimétrico modificado descrito por R. K. Her (R. K. Her, *The Chemistry of Silica*, John Wiley & Sons, Nueva York, 1979), que implica la formación de un complejo entre silicio y molibdeno y que sólo es sensible al ácido monosilícico o a especies que se disocian a ácido monosilícico en el marco temporal del experimento.

35

El término pH sustancialmente neutro significa un pH de entre 6,0 y 8,0, más preferentemente, de entre 6,5 y 7,5, más habitualmente de pH 7,0, aproximadamente.

40

Preferentemente, el agente solubilizante de sílice es un hidróxido de tetraalquilamonio, o hidróxido de sodio o de potasio.

Preferentemente, el hidróxido de tetraalquilamonio es tetraetilo, tetrametilo, tetrapropilo, tetrabutilo o una combinación de los mismos (para formar un hidróxido de alquilamonio mixto, tal como hidróxido de dietildimetil amonio, en los que el alquilo es alquilo de C1-C4), pero puede ser uno de los compuestos de amonio cuaternario de origen natural entre los que se incluyen carnitina, colinas y betaínas.

45

Preferentemente, el sílice tiene un área superficial de, como mínimo,  $10 \text{ m}^2/\text{g}$ . Sin embargo, el tener un área de superficie mayor mejora la solubilidad cuando se mezcla con el agente solubilizante. El área superficial puede ser, como mínimo, 25, como mínimo, 50 o, como mínimo,  $100 \text{ m}^2/\text{g}$ .

50

Potencialmente, se puede utilizar casi cualquier fuente de sílice o silicato, entre las que se incluyen sílice producida comercialmente a partir de fuentes no biológicas que incluyen humo de sílice, gel de sílice y minerales pulverizados. Sin embargo, la sílice es preferentemente sílice biogénica derivada de fuentes biológicas. Entre estas se incluyen, por ejemplo, tierra de diatomeas, diatomeas y material vegetal silicificado.

55

Más preferentemente, la sílice biogénica se deriva de material vegetal multicelular, tal como a partir de cáscara de arroz o *Equisetum*, conocido también por el nombre común de "cola de caballo". Esta sílice biogénica está disponible fácilmente de fuentes comerciales.

60

El ácido orgánico utilizado según cualquier aspecto de la presente invención es un ácido hidroxicarboxílico de C1-C6 (más preferentemente, de C4, C5 ó C6). Puede ser un ácido orgánico de cadena lineal o de cadena ramificada. Comprende uno o más grupos hidroxilo. El ácido orgánico puede ser un ácido orgánico de origen natural, tal como ácido ascórbico, ácido cítrico o ácido tartárico. Habitualmente, el ácido orgánico es un ácido orgánico comestible.

En la presente invención, la relación molar de sílice a catión amonio o catión del grupo Ia está, preferentemente, en el intervalo de 1:1 hasta 1:2, y puede ser 1:1.

El suplemento alimenticio según la presente invención comprende, además, un dispersante líquido en forma de un aceite, tal como aceite comestible. Entre estos se incluyen aceites tales como un aceite vegetal, glicerina o parafina. El término "aceite vegetal" incluye aceite de colza y aceite de oliva. Este puede ser mezclado con los ingredientes.

5 La parafina es habitualmente una parafina comestible de calidad alimentaria.

Por ejemplo, el silicato y el ácido orgánico se pueden mezclar con aceite antes de añadirse al resto de los componentes alimenticios, por ejemplo, mediante mezclado en húmedo o pulverización. Habitualmente, se utiliza el 5% p/p de aceite:mezcla de alimentación.

10 El suplemento alimenticio se puede secar, en una pasta sin agua o en una suspensión. Se puede granular para facilitar la mezcla con, por ejemplo, un alimento, se puede además dispersar en un medio líquido sin agua.

15 También se puede proporcionar en el agua potable.

El suplemento alimenticio puede comprender además uno o más de los siguientes: sal y/o excipientes carboxilato, arcilla y/o talco u otros agentes de carga, azúcares tales como glucosa, premezclas minerales disponibles en el mercado, harina de soja, aromas o dispersante líquido.

20 El suplemento alimenticio puede mezclarse con el alimento en la fabricación del alimento. Como alternativa, se puede añadir de forma sustancialmente inmediata antes de la alimentación de animales o seres humanos o proporcionarse en el agua potable. En este último caso, se puede añadir de forma sustancialmente inmediata antes de proporcionar el agua potable al animal o al ser humano.

25 La presente invención da a conocer además un suplemento alimenticio que se puede obtener mediante un procedimiento según la presente invención, tal como se describe en la reivindicación 11.

Además, se da a conocer un alimento para animales o un alimento para seres humanos que comprende un suplemento alimenticio, según la presente invención.

30 Aún además, se da a conocer un procedimiento para proporcionar sílice en la dieta, que comprende proporcionar un suplemento alimenticio, alimento animal o alimento para seres humanos, según la presente invención.

35 La presente invención se describirá ahora solamente a modo de ejemplo.

Figura 1. Comparación de la biodisponibilidad de formulaciones de KOH y TMAOH de pH neutralizado con ácido cítrico con algunas otras marcas comerciales (♦ Cell food silica formula - sílice coloidal, ■ Biosil – estabilizada con colina, ▲ Silicea - sílice coloidal, X Extracto de la hoja de ortiga, \* Fórmula I neutra con KOH, • Fórmula I neutra con TMAOH).

40 Figura 2. Estabilidad de la mezcla de formulación habitual.

Figura 3. Silicio total y silicio biodisponible en la formulación mejorada y en el alimento para pollos, preparados según la presente invención.

45 **Ejemplo de preparación.**

Se añade sílice (biogénica) (1 g) a una solución en agua (20 cm<sup>3</sup>) de hidróxido de tetrametilamonio (TMAOH) (o de otras especies de amonio cuaternario, entre las que se incluyen las especies de origen natural o de hidróxido del grupo Ia, tal como KOH) que contiene un equivalente molar de hidróxido a silicio. La mezcla se calienta a 40°C durante 1 hora hasta que desaparece cualquier turbidez residual. A continuación, la solución se enfría en nitrógeno líquido y se liofiliza. El sólido se molutura a un polvo y se mezcla con suficiente ácido hidroxycarboxílico de C1 a C6 de origen natural (tal como ácido cítrico o ácido tartárico) para que la redisolución en agua produzca una solución de pH neutro. Se ha descubierto que la biodisponibilidad de silicio es tan elevada como el 80% cuando se preparan soluciones de 500 ppm o menos, y a la concentración de utilización final propuesta de 200 ppm, la solución permanece estable durante más de 48 horas. La comparación de la biodisponibilidad de la formulación con formulaciones comerciales en la figura 1.

60 Silicea (Hubner Anthon GmbH + Co) y Cell food formula (NuScience Corporation, California, EE.UU.) son sílices coloidales con tamaños de partículas relativamente grandes, Bio-sil (Bio Minerals N. V., Bélgica) es una sílice coloidal ácida estabilizada con cloruro de colina con menor tamaño de partículas y el extracto de hoja de ortiga (Enzymatic Therapy Inc, Green Bay, Wisconsin, EE.UU.) es hoja de ortiga seca en polvo que se sabe que contiene sílice. Todos se añadieron a agua para dar el mismo nivel de sílice, de acuerdo con las cantidades que aparecen en las etiquetas, y se compararon con las fórmulas de la presente invención neutras a base de hidróxido de potasio y tetrametilamonio.

Habitualmente, la sal de silicio del grupo la es silicato de sodio o silicato de potasio en una relación molar de  $\text{Na}_2\text{SiO}_3$ : grupos carboxilato en el ácido hidroxycarboxílico de C1 a C6 de 1:2. Se añade ácido cítrico o ácido tartárico para preparar una solución de pH neutro. Esto tiene la ventaja de que se pueden utilizar componentes disponibles fácilmente.

5 La figura 2 muestra la estabilidad a 1 mes de una fórmula de metasilicato de sodio/ácido cítrico. Se espera que las sales de silicato y las sílices solubilizadas tengan propiedades de biodisponibilidad y de almacenamiento similares.

Ejemplo de alimento para pollos:

10 Se mezclaron completamente harina de soja (20 g), glucosa (13,8 g), almidón (13,8 g) y una premezcla mineral (2,5 g) hasta apariencia uniforme. A continuación, se añadieron 66,8 mg de una formulación preparada tal como anteriormente, utilizando hidróxido de sodio como agente solubilizante y ácido cítrico monohidrato como agente de neutralización, a aceite de soja (2,5 g) y se molieron de forma adicional para obtener una suspensión.

15 Posteriormente, esto se añadió a la mezcla seca y se agitó hasta que el aceite se hubo distribuido de manera uniforme en los ingredientes en polvo. El análisis de la bioactividad de silicio del alimento final, que contenía 500 ppm equivalentes de ácido monosilícico, mostró que el 80% del silicio añadido estaba en la forma biodisponible. Un análisis correspondiente de las materias del alimento sin la formulación añadida, mostró una biodisponibilidad baja de silicio basándose en la sílice soluble en agua con respecto a la sílice digerida con hidróxido total.

20 La biodisponibilidad del silicio en el alimento para pollos se muestra en la figura 3.

Referencias:

- 25 1) Carlisle E. M. "Silicon: An essential element for the chick." *Science*, 1972; 178: 619-621.
- 2) Schwarz K. y Miline D. B. "Growth-promotion effects of silicon in rats." *Nature*, 1972; 239: 333-334.
- 3) Carlisle E. M. y Alpenfels W. F. "The role of silicon in proline synthesis." *Fed Proc*, 1984; 43: 680.
- 30 4) Carlisle E. M., Berger J. W. y Alpenfels W. F. "A silicon requirement for prolyl hydroxylase activity." *Fed Proc*, 1981; 40: 886.
- 5) Charnot Y. y Peres G. "Contribution a l'etude de la regulation endocrinienne du metabolisme silicique." *Ann Endocrinol*, 1971; 32: 397-402.
- 6) Jugdaohsingh R., Tucker K. L., Kiel D. P., Qiao N., Powell J. J. Silicon uptake is a major dietary determinant of bone mineral density (BMD) in men and premenopausal women of the Framingham Offspring Cohort. *Bone* mayo de 2003; 32: S192
- 40 7) Reffitt D. M., Ogston N., Jugdaohsingh R., Cheung H. F., Evans B. A., Thompson R. P., Powell J. J., Hampson G. N. Orthosilicic acid stimulates collagen type 1 synthesis and osteoblastic differentiation in human osteoblast-like cells in vitro. *Bone*. Febrero de 2003; 32(2): 127-35.
- 45 8) A. Barel, M. Calomme, A. Timchenko, K. De. Paepe, N. Demeester, V. Rogiers, P. Clarys y D. Vanden Berghe Effect of oral intake of choline-stabilized orthosilicic acid on skin, nails and hair in women with photodamaged skin *Archives of Dermatological Research*, Volumen 297, Número 4/Octubre de 2005, 147-153.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Procedimiento para producir un suplemento alimenticio que comprende:
- a) mezclar sílice con un compuesto de amonio cuaternario o hidróxido del grupo Ia en un disolvente;
  - b) eliminar el disolvente para formar un sólido; y
  - c) mezclar un ácido carboxílico de C1 a C6 con el sólido para formar un suplemento alimenticio, en el que el ácido carboxílico comprende uno o más grupos hidroxilo;
- 10 en el que el ácido carboxílico se añade al sólido para que, cuando la mezcla se disuelva en agua, se produzca una solución de pH neutro, en la que el pH está entre 6,0 y 8,0.
- 15 2. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que el compuesto de amonio cuaternario es un hidróxido de tetraalquilamonio y el hidróxido del grupo Ia es hidróxido de sodio o de potasio.
3. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que el compuesto de amonio cuaternario es hidróxido de tetraetilamonio, hidróxido de tetrametilamonio, hidróxido de tetrapropilamonio, hidróxido de tetrabutilamonio, hidróxido de alquilamonio mixto, uno de una serie de compuestos de amonio cuaternario de origen natural, tales como colinas, betaínas o carnitinas, o una mezcla de los mismos.
- 20 4. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la sílice tiene un área superficial de, como mínimo, 10 m<sup>2</sup>/g.
- 25 5. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la sílice es sílice biogénica.
6. Procedimiento, según la reivindicación 5, en el que la sílice biogénica se puede obtener a partir de cáscara de arroz o *Equisetum*.
- 30 7. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el ácido carboxílico comprende uno o más grupos hidroxilo, en el que el ácido carboxílico es ácido ascórbico, ácido cítrico o ácido tartárico.
8. Procedimiento, según las reivindicaciones 1 a 7, en el que la relación molar de sílice respecto a catión amonio o catión del grupo Ia está en el intervalo de 1:1 - 1:2.
- 35 9. Procedimiento, según las reivindicaciones 1 a 8, que comprende la mezcla con un aceite.
10. Procedimiento, según las reivindicaciones 1 a 9, en el que la mezcla se seca, se prepara en forma de una pasta libre de agua o se prepara en forma de una suspensión.
- 40 11. Suplemento alimenticio para proporcionar sílice biodisponible, que se puede obtener por un procedimiento, según las reivindicaciones 9 ó 10, comprendiendo el suplemento alimenticio:
- i) un silicato de sodio, silicato de potasio, metasilicato de sodio o metasilicato de potasio;
  - 45 ii) un ácido carboxílico de C1 a C6 en el que el ácido carboxílico comprende uno o más grupos hidroxilo; y
  - iii) un aceite, teniendo el suplemento alimenticio un pH de 6,0 a 8,0.
- 50 12. Alimento o bebida para animales o alimento o bebida para seres humanos que comprende un suplemento alimenticio, según la reivindicación 11.
13. Procedimiento para proporcionar sílice en la dieta, que comprende proporcionar un suplemento alimenticio, un alimento o bebida para animales, o un alimento o bebida para seres humanos, según las reivindicaciones 11 ó 12.

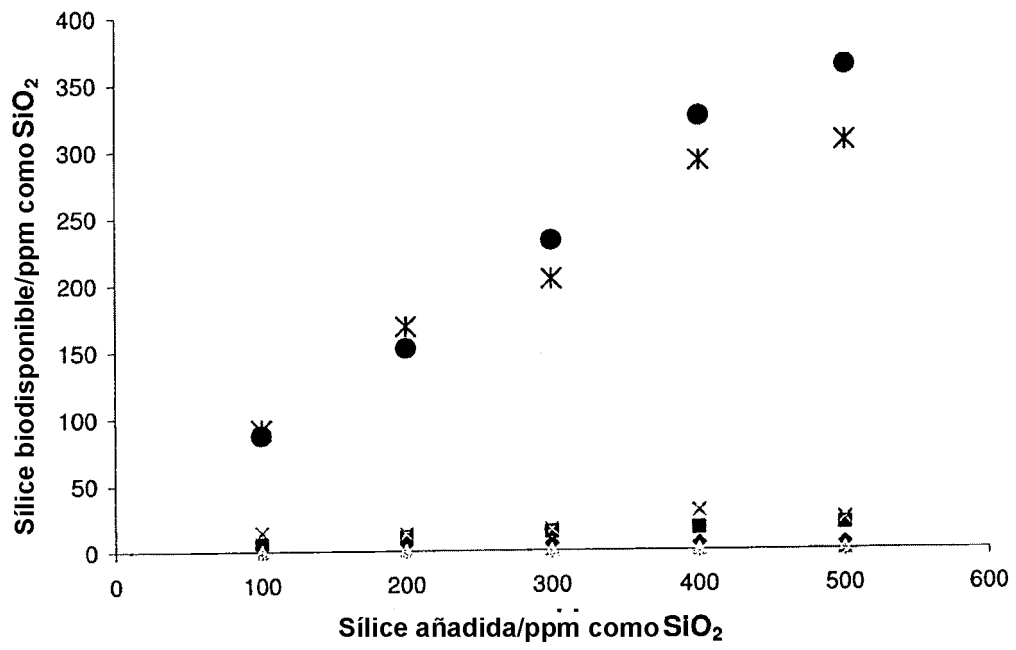


Figura 1

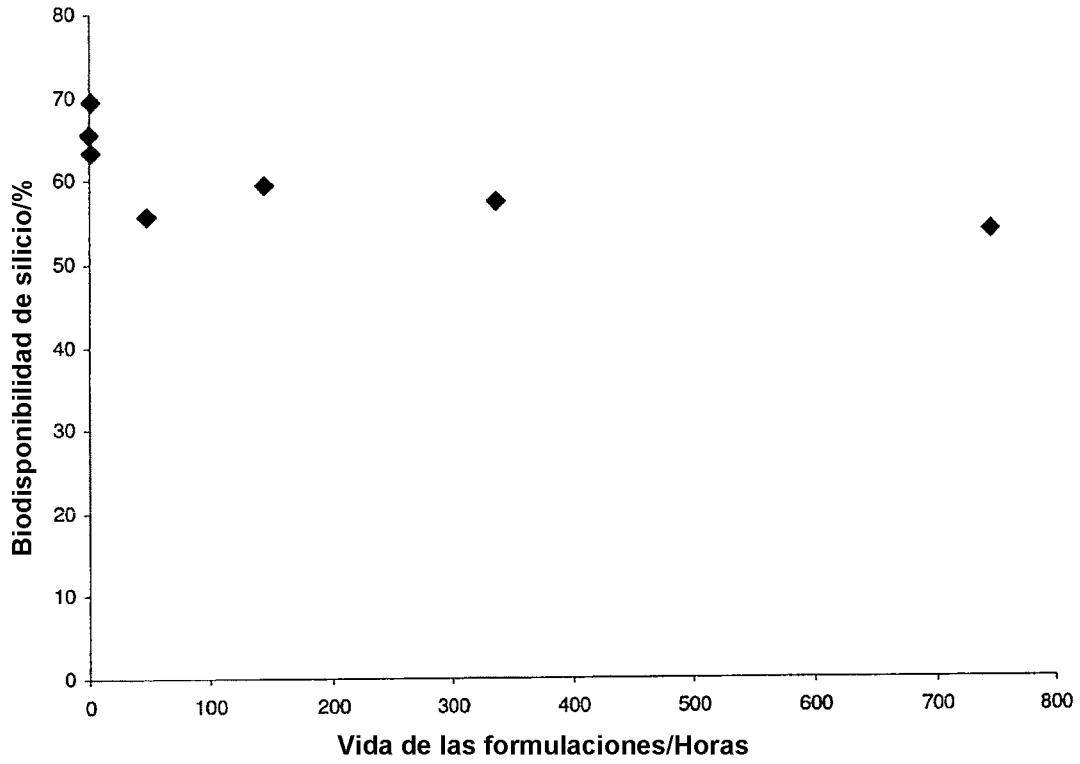


Figura 2



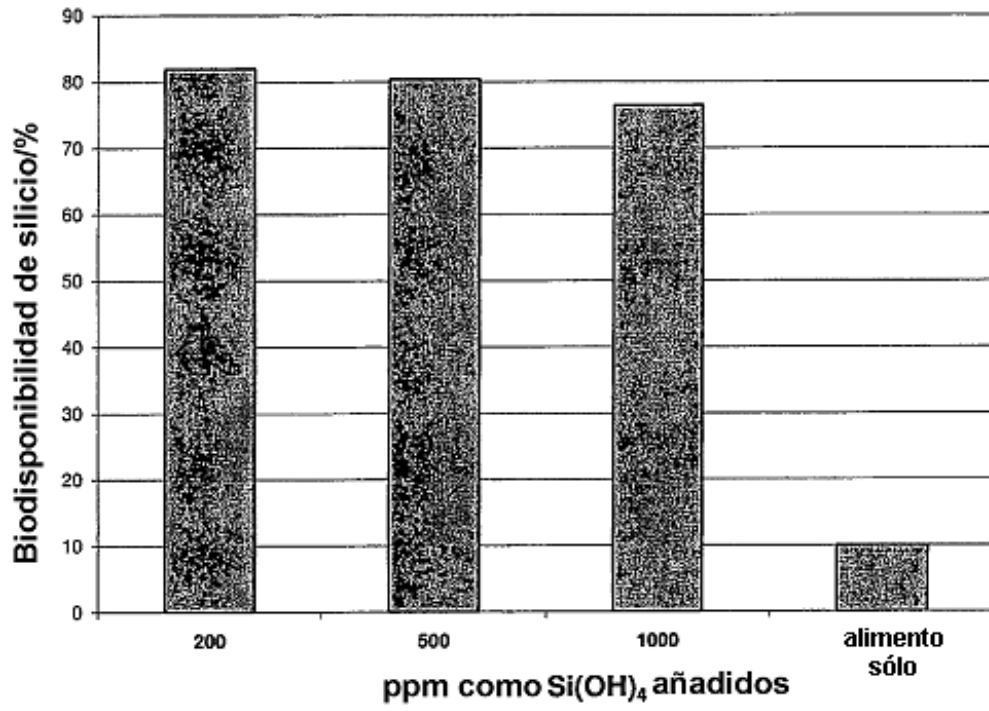


Figura 3