

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 380 952**

51 Int. Cl.:  
**A61K 33/26** (2006.01)  
**A61K 33/34** (2006.01)  
**A23L 1/304** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06777200 .4**  
96 Fecha de presentación: **28.09.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1937287**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.07.2008**

54 Título: **Mezcla de sales de hierro y cobre que enmascaran el sabor metálico.**

30 Prioridad:  
**11.10.2005 EP 05292120**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**21.05.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**21.05.2012**

73 Titular/es:  
**BAYER CONSUMER CARE AG  
PETER MERIAN-STRASSE 84  
4052 BASEL, CH**

72 Inventor/es:  
**GARCIN, Patrice y  
KABARADJIAN, Catherine**

74 Agente/Representante:  
**Carpintero López, Mario**

ES 2 380 952 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

Mezcla de sales de hierro y cobre que enmascaran el sabor metálico

La presente invención se refiere a una nueva composición nutricional oral sin sabor metálico que comprende una fuente de hierro y/o una fuente de cobre, a su procedimiento de preparación y a su uso para equilibrar la provisión de hierro como suplemento nutricional.

El hierro es esencial para la mayor parte de las formas de vida y para la fisiología humana normal. El hierro es una parte integral de muchas proteínas y enzimas que mantienen un estado de buena salud. En los seres humanos, el hierro es un componente esencial de las proteínas implicadas en el transporte de oxígeno (Dallman PR. *Biochemical basis for the manifestations of iron deficiency*. Annu Rev Nutr **1986**, 6, 13-40). También es esencial para la regulación del crecimiento y la diferenciación celular (Andrews NC. Disorders of iron metabolism. N Engl J Med **1999**, 341, 1986-95). La deficiencia de hierro limita el suministro de oxígeno a las células, dando como resultado fatiga, bajo rendimiento en el trabajo y una reducción de la inmunidad (Haas JD, Brownlie T 4th. *Iron deficiency and reduced work capacity: a critical review of the research to determine a causal relationship*. J Nutr **2001**, 131, 691S-6S, Bhaskaram P. *Immunobiology of mild micronutrient deficiencies*. Br J Nutr **2001**, 85, páginas 75-80).

Se conocen varias composiciones orales que contienen hierro para su uso como suplementos nutricionales o dietéticos.

Reddy y col. comparan un complejo de hierro-polimaltosa y fumarato de hierro para la evaluación de la eficacia y la seguridad de complejos de hierro-polimaltosa y ácido fólico (Mumfer) frente a una formulación de hierro (fumarato ferroso) en pacientes femeninas con anemia "Evaluation of efficacy and safety of iron polymaltose complex and folic acid (Mumfer) vs. iron formulation (ferrous fumarate) in female patients with anaemia" en la publicación Journal of the Indian Medical Association, Vol. 99, N° 3, 2001, páginas 154-155.

El documento GB 1322102 A describe composiciones orales que comprenden hierro-polimaltosa para la estimulación del crecimiento y el tratamiento de anemia en cochinitos.

El documento US 6.3683621 B1 divulga composiciones orales que comprenden hierro-polimaltosa y ácidos grasos insaturados para mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

El documento US 2005/170014 A1 describe una formulación de liberación controlada de disolución lenta que comprende carbonil-hierro para el tratamiento de la anemia.

El documento US 2005/037065 A1 divulga unas cápsulas en gel blandas que comprenden ácidos grasos esenciales y carbonil-hierro para mujeres embarazadas y en periodo de lactancia.

El documento US 6.521.247 B1 describe formulaciones recubiertas que comprenden carbonil-hierro como compuesto de hierro de disolución lenta combinado con un compuesto de hierro de disolución rápida y otros minerales y vitaminas para su administración como suplemento prenatal, durante el embarazo y la lactancia.

El documento US 5.459.162 A divulga un suplemento nutricional para pollos que comprende citrato de cobre, pero ningún compuesto de hierro.

Los documentos JP 01168611 A y US 5,211,940 A se refieren a composiciones de enjuague bucal que comprenden citrato de cobre. No se menciona ningún compuesto de hierro.

Otras composiciones conocidas son, por ejemplo, suplementos multivitamínicos y minerales o formas de dosificación oral que contienen una dosis mayor de hierro para el tratamiento de los síntomas de deficiencia de hierro. No obstante, para evitar un mal sabor metálico se limita la cantidad de hierro y es necesario el uso de una tecnología de enmascaramiento del sabor compleja y cara tal como el recubrimiento de gránulos o comprimidos que contienen hierro, la mezcla de aromatizantes que enmascaran el sabor y el uso de cápsulas.

El objeto de la presente invención es proporcionar una composición oral alternativa que contiene una fuente de hierro y/o una fuente de cobre sin mal sabor metálico y que evita el uso de una tecnología de enmascaramiento del sabor compleja y cara.

Sorprendentemente se ha encontrado que se puede evitar el mal sabor metálico de la composición según la presente invención.

El objeto de la presente invención es un suplemento nutricional oral que no usa tecnología de enmascaramiento del sabor que comprende una fuente de hierro y una fuente de cobre, en el que la fuente de hierro es carbonil-hierro y la fuente de cobre es citrato de cobre o en el que la fuente de hierro es pirofosfato de hierro y la fuente de cobre es citrato de cobre, en un comprimido efervescente según el ejemplo 8.

La composición oral según la invención no tiene un mal sabor, en particular un regusto, metálico.

La fuente de hierro polimaltosa de hierro es un complejo macromolecular soluble en agua de hidróxido de hierro (III) polinuclear y dextrina parcialmente hidrolizada (polimaltosa). La hierro-polimaltosa es conocida y se describe en Martindale 32ª edición, 12864-h, p 1349.

La fuente de hierro carbonil-hierro es una forma de hierro elemental purificado especial con un tamaño de partícula promedio inferior a 7 µm. El carbonil-hierro es conocido con el número CAS 7439-89-6, BP73.

Según la presente invención el citrato de cobre incluye cualquier tipo de solvato tal como hidratos. Preferentemente

se usa el hemipentahidrato de citrato de cobre.

La cantidad de la fuente de hierro en la composición según la invención está entre 1 y 60 mg, preferentemente, entre 2 y 20 mg basado en el hierro.

5 La cantidad de citrato de cobre en la composición según la invención está entre 0,1 y 2 mg, preferentemente entre 0,3 y 1,1 mg basado en el cobre.

En particular, la relación entre el hierro y el cobre en la composición se encuentra entre 1:2 y 50:1, preferentemente entre 5:1 y 25:1, más preferentemente entre 10:1 y 20:1. Para los propósitos de la invención "relación" significa la relación en peso de los componentes individuales a base de hierro y de cobre.

10 La composición según la invención puede comprender principios activos adicionales tales como vitaminas y minerales. Las vitaminas incluyen, pero no están limitadas a, vitamina A, betacaroteno, vitamina C (ácido ascórbico), vitamina D3 (colecalfiferol), vitamina E (acetato de tocoferol), vitamina B1 (tiamina), vitamina B2 (riboflavina), nicotinamida, vitamina B5 (ácido pantoténico), vitamina B6 (piridoxina), ácido fólico, vitamina B12 (cianocobalamina), vitamina K1 y biotina. Los minerales incluyen, pero no están limitados a, sales de calcio tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio, glicerofosfato de calcio; sales de magnesio tales como fosfato de magnesio u óxido de magnesio; sales de cinc tales como citrato de cinc; sales de selenio tales como selenato sódico; yoduro de potasio; sales de manganeso tales como sulfato de manganeso; sales de molibdato tales como molibdato sódico; sales de cromo tales como cloruro de cromo; cloruro sódico y cloruro de potasio.

Además la composición según la invención también puede comprender adicionalmente fumarato de hierro Descote al 60 %. Una composición preferente comprende citrato de cobre y fumarato de hierro Descote al 60 %.

20 El fumarato de hierro Descote al 60 % contiene el 60 % de fumarato de hierro recubierto con el 40 % de mono- y diglicéridos (índice Merck, 12ª edición, p4087, ref 4094, Martindale 32ª edición, p. 1339 ref 5054).

El objeto de la presente invención es una composición nutricional oral que comprende una fuente de hierro tal como carbonil-hierro y citrato de cobre y opcionalmente al menos un mineral y/o una vitamina adicional.

25 La composición según la invención se administra oralmente una o más veces al día, preferentemente hasta tres, más preferentemente hasta dos veces al día. Con cada administración el número de formas de dosificación tomadas al mismo tiempo no debería sobrepasar las dos.

La composición según la presente invención se puede usar como suplemento nutricional o como suplemento dietético para equilibrar el suministro de hierro en un paciente. Un paciente, para el propósito de esta invención, es un mamífero, incluido un ser humano.

30 No obstante, en algunos casos puede ser ventajoso apartarse de las cantidades especificadas, dependiendo del peso corporal, la respuesta individual al principio activo, el tipo de preparación y el tiempo o intervalo sobre el cual se lleva a cabo la administración. Por ejemplo, en algunos casos pueden ser suficientes cantidades mínimas inferiores a las anteriormente mencionadas, mientras que en otros casos se debe sobrepasar el límite superior especificado.

35 La composición según la invención comprende formas de administración adecuadas que liberan el compuesto de la invención y que incluyen, pero no están limitadas a, comprimidos, comprimidos que se desintegran rápidamente en la cavidad bucal (comprimidos bucodispersables), polvos, bolsitas, gránulos, pellas, comprimidos masticables, gomas masticables, comprimidos dispersables, composiciones efervescentes tales como, por ejemplo, comprimidos efervescentes o gránulos efervescentes, líquidos, disoluciones, emulsiones, geles, jarabes o gotas.

40 Se da preferencia a comprimidos, gránulos, comprimidos bucodispersables, comprimidos masticables, gomas masticables, comprimidos dispersables, comprimidos efervescentes y gránulos efervescentes. Más preferentemente las formas de aplicación son comprimidos masticables, comprimidos bucodispersables, gomas masticables, comprimidos dispersables, comprimidos efervescentes y gránulos efervescentes.

45 Los ingredientes de las formas de dosificación orales son aquéllos que se aceptan, para suplementos farmacéuticos y nutricionales y son fisiológicamente incuestionables por ejemplo: como agentes de relleno los derivados de celulosa (por ejemplo, celulosa microcristalina), azúcares (por ejemplo, lactosa), alcoholes de azúcares (por ejemplo, manitol, sorbitol), agentes de relleno inorgánicos (por ejemplo, fosfatos de calcio), aglutinantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona, gelatina, derivados de almidón y derivados de celulosa), y todos los demás excipientes necesarios para producir formulaciones de suplementos farmacéuticos y nutricionales de las propiedades deseadas, por ejemplo, lubricantes (estearato de magnesio), por ejemplo desintegrantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona reticulada, carboximetilcelulosa sódica), por ejemplo agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfato sódico), por ejemplo agentes retardantes de la liberación (por ejemplo, derivados de celulosa, derivados del ácido poliacrílico), por ejemplo estabilizantes, por ejemplo edulcorantes, por ejemplo antioxidantes, por ejemplo conservantes, por ejemplo aromatizantes, por ejemplo pigmentos coloreados, por ejemplo pares efervescentes (preferentemente ácido cítrico como componente ácido y carbonato sódico y/o hidrogenocarbonato sódico como componente básico).

55 Asimismo, las formulaciones líquidas se producen igualmente mediante un procedimiento estándar usando excipientes que son habituales para suplementos farmacéuticos y nutricionales y que contienen los principios activos disueltos o suspendidos. Los volúmenes de administración típicos de estas preparaciones de suplementos farmacéuticos y nutricionales son de 1 a 10 ml. Los ejemplos de excipientes en estas formulaciones líquidas son: disolventes (por ejemplo, agua, alcohol, aceites naturales y sintéticos, por ejemplo, triglicéridos unidos a cadena media), solubilizantes (por ejemplo, glicerol, derivados de glicol), agentes humectantes (por ejemplo, polisorbato, laurilsulfato sódico) y excipientes adicionales necesarios para producir formulaciones de suplementos farmacéuticos y nutricionales de las propiedades deseadas, por ejemplo, agentes que incrementan la viscosidad, por ejemplo

agentes correctores del pH, por ejemplo edulcorantes y aromatizantes, por ejemplo antioxidantes, por ejemplo estabilizantes, por ejemplo conservantes.

5 Los excipientes para suplementos farmacéuticos y nutricionales familiares para el experto también se describen, por ejemplo, en el siguiente manual: "Handbook of Pharmaceutical Excipients", Wade, A. & Weller, P.J., American Pharmaceutical Association, Washington, 2ª edición, 1994.

10 Las formas de dosificación mencionadas en el presente documento se producen mediante procedimientos estándar generales. Por ejemplo, los comprimidos o comprimidos masticables se pueden producir mezclando y/o granulando los principios activos junto con los excipientes para formar una mezcla que finalmente se prensa formando comprimidos. Opcionalmente se pueden premezclar y combinar diferentes mezclas que contienen diferentes principios y excipientes hasta una mezcla final que a continuación se prensa en comprimidos. En el caso de una formulación efervescente, el par ácido/base se puede añadir por ejemplo a la mezcla final, o el ácido y la base se añaden en diferentes momentos a la mezcla. La base y el ácido también se pueden añadir a mezclas diferentes que finalmente se combinan.

15 La ventaja de la composición de la presente invención es que para la preparación de la composición no se necesita una tecnología de enmascaramiento del sabor compleja y cara conocida en la técnica anterior tal como el recubrimiento de comprimidos o el recubrimiento de gránulos o poner el componente de hierro en una cápsula. La composición de la presente invención se puede preparar mediante procedimientos estándar simples y muy conocidos. Otro procedimiento de enmascaramiento del sabor muy conocido es la adición de aromatizantes para cubrir y enmascarar el mal sabor. Este procedimiento de enmascaramiento del sabor normalmente está restringido a sólo unos pocos aromatizantes aplicables que se deben seleccionar en cada caso. No obstante, en la composición de la presente invención no son necesarios principios aromatizantes para enmascarar el sabor.

25 El objeto de la presente invención es una composición nutricional oral que no usa tecnología de enmascaramiento, que comprende una fuente de hierro, que es carbonil hierro, y citrato de cobre como fuente de cobre, que no tiene un sabor metálico, en particular un regusto metálico, y que no es un comprimido recubierto, un gránulo recubierto o una cápsula.

El objeto de la presente invención es una composición nutricional oral sin tecnología de enmascaramiento que comprende una fuente de hierro, que es carbonil-hierro, y citrato de cobre como fuente de cobre y opcionalmente al menos un mineral y/o una vitamina adicional, en la que la composición no tiene sabor metálico y no es un comprimido recubierto, un gránulo recubierto o una cápsula.

30 Se da preferencia a un comprimido bucodispersable de desintegración rápida. El tiempo de desintegración es igual o inferior a 100 segundos, preferentemente igual o inferior a 80 segundos.

**Ejemplos**

Ejemplo 1 (según la invención):

Comprimido masticable		Peso del comprimido 1,230 g	
Principios activos	Cantidad sobre la base del principio activo [mg]	Forma del principio activo	Cantidad de la forma del principio activo [mg]
Vit A	400	Palmitato de vitamina A 100.000 UI/g	13,33
Vit C	30	Acido ascórbico	30
Vit D3	2,5	Colecalciferol 100.000 UI/g	0,8
Vit E	5	Acetato de tocoferol al 50 % CWS/S	14
Tiamina (B1)	1,05	Nitrato de tiamina al 33 % Rocoat	3,9
Riboflavina (B2)	1,2	Riboflavina al 33 % Rocoat	3,6
Nicotinamida (PP)	13,5	Nicotinamida	13,5
Acido pantoténico (B5)	3	Pantotenato de calcio	3,26
Piridoxina (B6)	1,5	Clorhidrato de piridoxina al 33 % Rocoat	5,46
Acido fólico	150	Acido fólico triturado al 10 %	1,5

ES 2 380 952 T3

(continuación)

Principios activos	Cantidad sobre la base del principio activo [mg]	Forma del principio activo	Cantidad de la forma del principio activo [mg]
Cianocobalamina (B12)	0,75	Vit B120 seca, 1 % WS	0,75
Biotina	75	Biotina triturado al 1 %	7,5
Calcio	60	Carbonato de calcio DCCS90L	166,53
Magnesio	25	Oxido de magnesio	41,45
Fósforo			
Hierro	4	Carbonil hierro	4,08
Cinc	3,75	Citrato de cinc trihidratado	12,02
Yodo	37,5	Yoduro de potasio triturado al 5 %	0,75
Selenio	25	Selenato sódico anhidro triturado al 1 %	2,5
Cobre	0,45	Citrato de cobre 2,5 H <sub>2</sub> O	1,28
Manganeso	0,9	Sulfato de manganeso monohidratado	2,77
Molibdeno	22,5	Molibdato sódico dihidratado triturado al 1 %	2,25
Cromo	12,5	Cloruro crómico hexahidratado triturado al 1 %	1,25

Se pueden añadir excipientes adicionales al ejemplo 1:

Excipientes	Cantidad [mg]
Xilitol	75
Talco	50
Acido cítrico anhidro	20
Estearato de magnesio	10
Aroma a naranja	10
Aroma a fruta de la pasión	5
Aspartamo	5
Sucralosa	1,5
Oxido de hierro	3

ES 2 380 952 T3

Ejemplo 2 (según la invención):

Principios activos	Cantidad sobre la base del principio activo [mg]	Forma del principio activo	Cantidad de la forma del principio activo [mg]
Comprimido efervescente			
Vit A	595	Palmitato de vitamina A 100.000 UI/g	13,33
Betacaroteno	0,63	Betatab al 10 %E	0,63
Vit C	180	Acido ascórbico	30
Vit D3	5	Colecalciferol 100.000 UI/g	0,8
Vit E	10	Acetato de tocoferol al 50 % CWS/F	14
Vit K	0,03	Vitamina K1 al 5 % SD	
Tiamina (B1)	4,2	Fosfato de tiamina	3,9
Riboflavina (B2)	4,8	Fosfato de riboflavina	3,6
Nicotinamida (PP)	54	Nicotinamida	13,5
Acido pantoténico (B5)	18	Pantotenato de calcio	3,26
Piridoxina (B6)	6	Clorhidrato de piridoxina al 33 % rocoat	5,46
Acido fólico	600	Acido fólico triturado al 10 %	1,5
Cianocobalamina (B12)	0,003	Vit B12 seca al 0,1 % WS	0,75
Biotina	0,03	Biotina triturada al 1 %	7,5
Calcio	120	Carbonato de calcio	71,7
		Fosfato de calcio dibásico anhidro	151,38
		Glicerofosfato de calcio	259,86
Magnesio	45	Fosfato de magnesio dibásico trihidratado	322,81
Fósforo	126,3	Véase Ca y Mg	
Hierro	18	Carbonil hierro	18,33
Cinc	8	Citrato de cinc trihidratado	25,63
Yodo	0,075	Yoduro de potasio	0,098
Selenio	0,055	Selenato sódico	0,132

ES 2 380 952 T3

Principios activos	Cantidad sobre la base del principio activo [mg]	Forma del principio activo	Cantidad de la forma del principio activo [mg]
Cobre	0,9	Citrato de cobre	2,57
Manganeso	1,8	Sulfato de manganeso monohidratado	5,54
Molibdeno	0,045	Molibdato sódico dihidratado	0,113
Cromo	0,025	Cloruro de cromo hexahidratado	0,128
Cloruro	39,8	Cloruro sódico	30
Potasio	20,4	Cloruro de potasio	43,51

Se pueden añadir excipientes adicionales al ejemplo 2:

Excipientes	Cantidad [mg]
Maltitol	c.s.
Sorbitol	c.s.
Hidrogenocarbonato sódico	950
Acido cítrico anhidro	1800
Carbonato sódico	65
PVP	30
Crospovidona	7
Ester de sacarosa de ácidos grasos	0,15
Remolacha roja	5
Aroma a naranja	77
Aroma a fruta de la pasión	30
Aspartamo	35
Acesulfamo K	20

c.s.: cantidad suficiente = cantidad a añadir para alcanzar el peso del comprimido

ES 2 380 952 T3

Ejemplo 3 (ejemplo comparativo):

Principios activos	Cantidad sobre la base del principio activo [mg]	Forma del principio activo	Cantidad de la forma del principio activo [mg]
Comprimido bucodispersable		Peso del comprimido 1000 mg	
Vit A	400	Palmitato de vitamina A 100.000 UI/g	13,33
Vit C	30	Acido ascórbico	30
Vit D3	2,5	Colecalciferol 100.000 UI/g	0,8
Vit E	5	Acetato de tocoferol al 50 % CWS/F	14
Tiamina (B1)	1,05	Nitrato de tiamina al 33 % Rocoat	3,9
Riboflavina (B2)	1,2	Riboflavina al 33 % Rocoat	3,6
Nicotinamida (PP)	13,5	Nicotinamida	13,5
Acido pantoténico (B5)	3	Pantotenato de calcio	3,26
Piridoxina (B6)	1,5	Clorhidrato de piridoxina al 33 % Rocoat	5,46
Acido fólico	150	Acido fólico triturado al 10 %	1,5
Cianocobalamina (B12)	0,75	Vit B12 seca al 0,1 % WS	0,75
Biotina	75	Biotina triturada al 1 %	7,5
Calcio	60	Carbonato de calcio DCCS90L	166,53
Magnesio	25	Oxido de magnesio	41,45
Hierro	4	Fumarato de hierro al 60 % Descote	20,28
Cinc	3,75	Citrato de cinc trihidratado	12,02
Yodo	37,5	Yoduro de potasio triturado al 5 %	0,75
Selenio	25	Selenato sódico anhidro triturado al 1 %	2,5
Cobre	0,45	Citrato de cobre 2,5 H <sub>2</sub> O	1,28
Manganeso	0,9	Sulfato de manganeso monohidratado	2,77
Molibdeno	22,5	Molibdato sódico dihidratado triturado al 1 %	2,25



(continuación)

Principios activos	Cantidad sobre la base del principio activo [mg]	Forma del principio activo	Cantidad de la forma del principio activo [mg]
Cromo	12,5	Cloruro de cromo hexahidratado triturado al 1 %	1,25
Pharmaburst C 1			1 tableta c.s.
Acido cítrico anhidro			16
Estearato de magnesio			25
Hidrogenocarbonato sódico			20
Aroma de piña			3
Aroma a fruta de la pasión			3
Aspartamo			13
Oxido de hierro			2,5

**Ejemplo 4:** Procedimiento de fabricación de comprimidos efervescentes

(procedimiento de fabricación para el ejemplo 2)

Mezcla de vitaminas:

- 5 En un tambor se mezclaron el cloruro del éster del ácido tiaminmonofosfórico dihidratado, fosfato sódico de riboflavina, clorhidrato de piridoxina, cloruro sódico y sorbitol (en parte) para dar la premezcla 1. En el tanque de la mezcladora se introdujeron y se mezclaron los siguientes ingredientes: premezcla 1, ácido ascórbico, palmitato de vitamina A, polvo de vitamina E, nicotinamida, betatab al 10 % E, pantotenato de calcio, aroma a naranja, aroma a fruta de la pasión, carbonato sódico anhidro, acesulfamo de potasio, aspartamo, crospovidona, sorbitol (parte
- 10 restante), remolacha.

Gránulo mineral:

- 15 Se mezclaron los siguientes ingredientes: citrato de cobre 2,5 H<sub>2</sub>O, citrato de cinc trihidratado, fuente de hierro, sulfato de manganeso monohidratado, carbonato de calcio, maltitol, hidrogenofosfato de calcio anhidro (parte restante), glicerofosfato de calcio, hidrogenofosfato de magnesio trihidratado, hidrogenocarbonato sódico y cloruro de potasio. A continuación la mezcla se granuló pulverizando una disolución aglutinante compuesta de agua purificada, molibdato sódico dihidratado, selenato sódico anhidro, yoduro de potasio, etanol, ésteres de sacarosa de ácidos grasos, povidona K90 y cloruro crómico hexahidratado. El gránulo se secó, se enfrió y se tamizó.

Mezcla final:

- 20 En un tambor se mezclaron juntos ácido fólico, biotina, vitamina B12, vitamina K1, vitamina D3 y sorbitol (= premezcla 2). En el tanque de la mezcladora de tambor se mezclaron el gránulo mineral, la mezcla de vitaminas, la premezcla 2 y el ácido cítrico anhidro parador la mezcla final.

Compresión:

La mezcla final homogénea se comprimió en comprimidos en una prensa de comprimidos rotatoria.

**Ejemplo 5:** Procedimiento de fabricación para comprimidos masticables

- 25 Premezcla:

En un tambor se mezclaron durante 15 minutos vitamina D3 seca, mononitrato de tiamina, riboflavina, clorhidrato de piridoxina, ácido fólico 1, vitamina B12, pantotenato de calcio, biotina, citrato de cobre 2,5 H<sub>2</sub>O, sulfato de manganeso monohidratado, yodo, selenio, cromo, molibdeno, aroma a naranja, aroma a fruta de la pasión, óxido de hierro amarillo, aspartamo, sucralosa NF micronizada, y pearlitol SD 200.

## ES 2 380 952 T3

Mezcla final:

- 5 Después de lo anterior se mezcló durante 20 minutos la premezcla, palmitato de vitamina A, nicotinamida, vitamina E seca, ácido ascórbico, carbonato de calcio, óxido de magnesio pesado, fuente de hierro, citrato de cinc 3 H<sub>2</sub>O, ácido cítrico anhidro, xilitol, talco, pearlitol SD 200 y sorbitol. Se añadió estearato de magnesio y la mezcla se mezcló de nuevo durante 5 minutos más.

Compresión:

La mezcla homogénea final se prensó en comprimidos en una prensa de comprimidos rotatoria.

Ejemplo 6: Procedimiento de fabricación para comprimidos bucodispersables

Premezcla:

- 10 En un tambor se mezclaron durante 15 minutos vitamina D3 seca, mononitrato de tiamina, riboflavina, clorhidrato de piridoxina, ácido fólico, vitamina B12, pantotenato de calcio, biotina, citrato de cobre 2,5 H<sub>2</sub>O, sulfato de manganeso monohidratado, yodo, selenio, cromo, molibdeno, aroma de piña, aroma a fruta de la pasión, óxido de hierro amarillo, aspartamo y Pharmaburst C1.

Mezcla final:

- 15 Se mezcló durante 20 minutos la premezcla, palmitato de vitamina A, nicotinamida, vitamina E seca, ácido ascórbico, carbonato de calcio, óxido de magnesio pesado, fuente de hierro, citrato de cinc 3 H<sub>2</sub>O, ácido cítrico anhidro, hidrogenocarbonato sódico y Pharmaburst C1. Después de eso se añadió el estearato de magnesio y se mezcló de nuevo durante 5 minutos más.

Compresión:

- 20 La mezcla homogénea final se prensó en comprimidos en una prensa de comprimidos rotatoria.

Ejemplo 7 (ejemplo comparativo): Comprimidos para niños

Mejor sabor	Peso del comprimido 1230 mg	En forma de	
Reivindicación	Cuantitativo	Cualitativo	Cuantitativo
Vit A	1000	Palmitato de vitamina A 100.000 UI/g	10
Vit C	22,5	Extracto de acerola al 25 % enriquecido en vitamina C	90
Vit D3	2,5 µg	Colecalciferol 100.000 UI/g	0,8
Vit E	6	Acetato de tocoferol al 50 % CWS/F	17,9
Tiamina (B1)	0,45	Nitrato de tiamina al 33 % Rocoat	1,60
Riboflavina (B2)	0,45	Riboflavina al 33 % Rocoat	1,27
Nicotinamida (PP)	6	Nicotinamida	6
Acido pantoténico (B5)	2	Pantotenato de calcio	2,17
Piridoxina (B6)	0,45	Clorhidrato de piridoxina al 33 % Rocoat	1,61
Acido fólico	75 µg	Acido fólico triturado al 10 %	0,75
Cianocobalamina (B12)	1 µg	Vit B12 seca al 0,1 % WS	1
Biotina	10 µg	Biotina triturada al 1 %	1
Colina	25	Bitartrato de colina	60,75
Calcio	120	Carbonato de calcio DCCS90L	335,30
Magnesio	25	Oxido de magnesio	42,89

ES 2 380 952 T3

Hierro	6	Fumarato ferroso Descote al 60 %	32,41
Cinc	4	Citrato de cinc trihidratado	12,62
Yodo	60 µg	Yoduro de potasio triturado al 5 %	1,137

(continuación)

Mejor sabor	Peso del comprimido 1230 mg	En forma de	
Reivindicación	Cuantitativo	Cualitativo	Cuantitativo
Selenio	12,5 µg	Selenato de sodio anhidro trituración al 1 %	1,16
Cobre	0,40	Citrato de cobre 2,5 H <sub>2</sub> O	1,23
Manganeso	1	Sulfato de manganeso monohidratado	3,09
Cromo	12,5 µg	Cloruro crómico hexahidratado triturado al 1 %	1,22
Manitol			aprox. 200
Acido cítrico anhidro			20
Talco			50
Estearato de magnesio			10
Xilitol			75
Sorbitol			aprox. 200
Aroma de cereza			3
Aroma de granadina			3
Aspartamo			3
Sucralosa			0,8
Oxido de hierro			2,5

Ejemplo 8 (según la invención):

Comprimido efervescente		Peso del comprimido 4800 mg	
Principios activos	Cantidad sobre la base del principio activo	Forma del principio activo	Cantidad de la forma del principio activo
Vit A como retinol	(2667,7 UI) 800 µg	Palmitato de vitamina A 100.000 UI/g	(2266,7 UI) 22,67 mg
		Betacaroteno como betatab 10 %E	(400 UI) 7,20 mg
Vitamina D3	(200 UI) 5 µg	Concentrado de colecalciferol (en forma de polvo dispersable en agua) 100.000 UI/g	2,0 mg
Vitamina E	10 mg	Concentrado de acetato de D-alfa-tocoferol (en forma de polvo) al 50 %	29,80 mg

ES 2 380 952 T3

Vitamina K	0,03 mg	Vitamina K1 5 % SD	0,60 mg
Vitamina B1	4,20 mg	Cloruro del éster del ácido tiaminmonofosfórico dihidratado	6,59 mg
Vitamina B2	4,80 mg	riboflavina-5'-fosfato sódico	6,56 mg

(continuación)

Comprimido efervescente		Peso del comprimido 4800 mg	
Principios activos	Cantidad sobre la base del principio activo	Forma del principio activo	Cantidad de la forma del principio activo
Niacina	54,0 mg	Nicotinamida	54,0 mg
Acido pantoténico	18,0 mg	D-pantotenato de calcio	19,57 mg
Vitamina B6	6,0 mg	Clorhidrato de piridoxina	7,3 mg
Acido fólico	0,60 mg	Acido pteroilmonoglutámico	0,60 mg
Vitamina B12	3,0 µg	Polvo de cianocobalamina al 0,1 % soluble en agua	3,0 mg
Biotina	30 µg	D-biotina	30 µg
Vitamina C	180 mg	Polvo fino de ácido ascórbico	180mg
Calcio	120 mg	Carbonato de calcio	295,61 mg
		(véase pantotenato de calcio)	
Magnesio	80 mg	Carbonato de magnesio	163 mg
		Sulfato de magnesio dihidratado	159 mg
Hierro	14 mg	Pirofosfato férrico	56 mg
Cobre	0,9 mg	Citrato de cobre 2,5 hidratado	2,57 mg
Yodo	0,075 mg	Yoduro de potasio	0,098 mg
Cinc	8 mg	Citrato de cinc trihidratado	25,63 mg
Manganeso	1,8 mg	Sulfato de manganeso monohidratado	5,54 mg
Potasio	20,4 mg	Cloruro de potasio	38,96 mg

## ES 2 380 952 T3

Selenio	50 µg	Selenato sódico anhidro	0,12 mg
Cromo	0,025 mg	Cloruro de cromo hexahidratado	0,128 mg
Molibdeno	0,045 mg	Molibdato sódico dihidratado	0,113 mg
Coenzima Q10	3,0 mg	Coenzima Q10 al 10 %	30 mg

Se pueden añadir excipientes adicionales al ejemplo 8:

Excipientes	Cantidad [mg]
Manitol malla 100 <sup>2)</sup>	c.s.
Manitol SD 200 <sup>1)</sup>	c.s.
Sorbitol <sup>1)</sup>	c.s.
Acido cítrico anhidro	1800
Hidrogenocarbonato sódico	950
Aroma a zumo de naranja	77
Carbonato sódico	65
Aroma a fruta de la pasión	30
Aspartamo	35
Acesulfama de potasio	20
Crospovidona	7
Remolacha roja	5
Ester de sacarosa de ácidos grasos	0,15

c.s.: cantidad suficiente = cantidad a añadir para alcanzar el peso del comprimido

<sup>1)</sup> Se usa la mitad de manitol SD 200 y la mitad de sorbitol para obtener el peso teórico del comprimido de 4800 mg.

5 <sup>2)</sup> La cantidad de manitol malla 100 se ajusta según los contenidos de mineral en el gránulo.

### Procedimiento de fabricación para el ejemplo 8:

#### Mezcla de vitaminas:

10 En un tambor se mezclaron vitamina D3 100 CWS, biotina, ácido fólico, vitamina B12 WS al 0,1 %, vitamina K1 SD al 5 %, coenzima Q10 CWS/S al 10 %, molibdato sódico dihidratado, selenato sódico anhidro y manitol (una parte) para dar la premezcla 1. En el tanque de la mezcladora se introdujeron los siguientes ingredientes y se mezclaron: premezcla 1, palmitato de vitamina A, nicotinamida, pantotenato de calcio, polvo de vitamina E, clorhidrato de piridoxina, fosfato sódico de riboflavina, tiamina monofosfórica, betatab E al 10 %, crospovidona, remolacha y manitol (una parte).

#### Gránulo mineral:

15 Se mezclaron los siguientes ingredientes: citrato de cobre 2,5 H<sub>2</sub>O, citrato de cinc trihidratado, fuente de hierro, sulfato de manganeso monohidratado, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, sulfato de magnesio dihidratado, hidrogenocarbonato sódico, cloruro de potasio, ácido cítrico anhidro y manitol (el resto). Después de eso, la mezcla se granuló pulverizando una disolución aglutinante compuesta de etanol, ésteres de sacarosa de ácidos grasos, yoduro de potasio y cloruro de cromo hexahidratado. El gránulo se secó, se enfrió y se tamizó.

#### 20 Mezcla final:

En el tanque de la mezcladora de tambor se mezclaron el gránulo mineral, la mezcla de vitaminas, ácido ascórbico, hidrogenocarbonato sódico, sorbitol, carbonato sódico anhidro, cloruro sódico, aroma a naranja, aroma a fruta de la

## ES 2 380 952 T3

pasión, acesulfamo de potasio, aspartamo y manitol SD 200 para dar la mezcla final.

Formación de los comprimidos:

La mezcla homogénea final se comprimó en comprimidos en una prensa de comprimidos rotatoria.

### Resultados:

- 5 Los ejemplos 1 a 3, 7 y 8 no presentan un mal sabor metálico cuando se administran oralmente.

El tiempo de desintegración para el ejemplo 3 preparado según el ejemplo 6 (comprimidos bucodispersables) es de 67 segundos. El tiempo de desintegración se puede medir mediante procedimientos estándar conocidos por el experto en la técnica.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Suplemento nutricional oral sin tecnología de enmascaramiento de sabor que comprende una fuente de hierro y una fuente de cobre, en el que la fuente de hierro es carbonil-hierro y la fuente de cobre es citrato de cobre.
2. Suplemento nutricional oral sin tecnología de enmascaramiento de sabor que comprende una fuente de hierro y una fuente de cobre, en el que la fuente de hierro es pirofosfato férrico y la fuente de cobre es citrato de cobre, en un comprimido efervescente de aproximadamente 4.800 mg con la composición de principios activos siguiente:

Principios activos	Cantidad sobre la base del principio activo	Forma del principio activo	Cantidad de la forma del principio activo
Vit A como retinol	(2667,7 UI) 800 µg	Palmitato de vitamina A 100.000 UI/g	(2266,7 UI) 22,67 mg
		Betacaroteno como betatab 10 % E	(400 UI) 7,20 mg
Vitamina D3	(200 UI) 5 µg	Concentrado de colecalciferol (en forma de polvo dispersable en agua) 100.000 UI/g	2,0 mg
Vitamina E	10 mg	Concentrado de acetato de D-alfa-tocoferol (en forma de polvo) al 50 %	29,80 mg
Vitamina K	0,03 mg	Vitamina K1 5 % SD	0,60 mg
Vitamina B1	4,20 mg	Cloruro del éster del ácido tiaminmonofosfórico dihidratado	6,59 mg
Vitamina B2	4,80 mg	Riboflavina-5'-fosfato sódico	6,56 mg
Niacina	54,0 mg	Nicotinamida	54,0 mg
Acido pantoténico	18,0 mg	D-pantotenato de calcio	19,57 mg
Vitamina B6	6,0 mg	Clorhidrato de piridoxina	7,3 mg
Acido fólico	0,60 mg	Acido pteroilmonoglutámico	0,60 mg
Vitamina B12	3,0 µg	Polvo de cianocobalamina al 0,1 % soluble en agua	3,0 mg
Biotina	30 µg	D-biotina	30 µg
Vitamina C	180 mg	Polvo fino de ácido ascórbico	180mg
Calcio	120 mg	Carbonato de calcio	295,61 mg
		(véase pantotenato de calcio)	
Magnesio	80 mg	Carbonato de magnesio	163 mg

(continuación)

Principios activos	Cantidad sobre la base del principio activo	Forma del principio activo	Cantidad de la forma del principio activo
Hierro	14 mg	Pirofosfato férrico	56 mg
Cobre	0,9 mg	Citrato de cobre 2,5 hidratado	2,57 mg
Yodo	0,075 mg	Yoduro de potasio	0,098 mg
Cinc	8 mg	Citrato de cinc trihidratado	25,63 mg
Manganeso	1,8 mg	Sulfato de manganeso monohidratado	5,54 mg
Potasio	20,4 mg	Cloruro de potasio	38,96 mg
Selenio	50 µg	Selenato sódico anhidro	0,12 mg
Cromo	0,025 mg	Cloruro de cromo hexahidratado	0,128 mg
Molibdeno	0,045 mg	Molibdato sódico dihidratado	0,113 mg
Coenzima Q10	3,0 mg	Coenzima Q10 al 10 %	30 mg

y otros excipientes

3. Suplemento nutricional oral de la reivindicación 1, en el que la sal de cobre es un hemipentahidrato.
- 5 4. Suplemento nutricional oral de las reivindicaciones 1 ó 3, en el que la cantidad de la fuente de hierro está entre 1 y 60 mg, sobre la base del hierro.
5. Suplemento nutricional oral de cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 ó 4, en el que la cantidad de citrato de cobre se encuentra entre 0,1 y 2 mg, preferentemente entre 0,3 y 1,1 mg, sobre la base del cobre.
6. Suplemento nutricional oral de cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 4 ó 5, que comprende al menos un mineral y/o una vitamina adicionales.
- 10 7. Suplemento nutricional oral de cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 4, 5 ó 6, que comprende adicionalmente fumarato de hierro Descote al 60 %.
8. Suplemento nutricional oral de cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 4, 5, 6 ó 7, que es un comprimido masticable, un comprimido bucodispersable o una formulación efervescente.
- 15 9. Suplemento nutricional oral de la reivindicación 8 que es un comprimido bucodispersable de desintegración rápida que tiene un tiempo de desintegración igual o inferior a 100 segundos.
10. Procedimiento para la fabricación del suplemento nutricional oral según la reivindicación 8 a 9.
11. Suplemento nutricional oral según las reivindicaciones 1 a 9 para el tratamiento de síntomas de deficiencia de hierro.