

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 383 760**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/50** (2006.01)

**A61K 33/26** (2006.01)

**A61P 7/06** (2006.01)

12

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06831163 .8**

96 Fecha de presentación: **23.11.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1954251**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.08.2008**

54 Título: **Composición de liberación prolongada de sal de hierro como principio activo, su proceso de preparación y su utilización**

30 Prioridad:  
**01.12.2005 FR 0512189**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**26.06.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**26.06.2012**

73 Titular/es:  
**PIERRE FABRE MEDICAMENT  
45, PLACE ABEL GANCE  
92100 BOULOGNE, FR**

72 Inventor/es:  
**BERTHOUMIEU, Didier;  
DUPINAY, Pierre y  
TRANNOY, Philippe**

74 Agente/Representante:  
**Linage González, Rafael**

ES 2 383 760 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

Composición de liberación prolongada de sal de hierro como principio activo, su proceso de preparación y su utilización

5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica o nutracéutica para la liberación prolongada de sales de hierro, a su proceso de preparación y a su utilización en terapéutica. Las sales de hierro son, más particularmente, un sulfato ferroso.

10 El hierro es entre todos los nutrimentos uno de los que su cobertura de necesidades plantea, en la especie humana, más problemas prácticos para resolver. La carencia de hierro constituye un problema nutricional muy extendido en el mundo que afecta en primer lugar a los países en vía de desarrollo aunque también, con un grado de intensidad desde luego menor, a los países industrializados. Sea cual sea el nivel de desarrollo, determinados grupos de poblaciones están particularmente expuestos al riesgo de desarrollar una carencia de hierro: se trata principalmente de mujeres en edad de procrear y principalmente mujeres embarazadas, niños pequeños y adolescentes.

15 El hierro está presente en cantidades muy pequeñas en el organismo (50mg/kg en el hombre, 35mg/kg en la mujer). Un parte de este hierro se utiliza cada día para satisfacer las necesidades del organismo, que varían a lo largo de la vida. Para mantener un estado de hierro adecuado, deben compensarse las pérdidas mediante aportes alimenticios. Si no, se produce un desequilibrio que tiene como consecuencias, en función del grado moderado o del estado avanzado de la carencia de hierro, una pérdida de energía, un descenso del rendimiento físico e intelectual, una sensibilidad incrementada a las infecciones, alteraciones en el transcurso de la gestación... Este equilibrio puede desequilibrarse respecto a la carencia de hierro en diversas circunstancias: insuficiencia de aportes o disminución de la absorción, incremento de las pérdidas o incremento de las necesidades. Una de las consecuencias clínicas de la carencia de hierro es la anemia por carencia marcial (o anemia ferropénica) con efectos deletéreos bien conocidos. Por lo tanto, es necesario asegurar un aporte de hierro suficiente y adaptado a cada individuo mediante la alimentación, aunque también mediante complementos nutricionales y medicamentos.

20 Sin embargo, el hierro se absorbe poco por el organismo (reabsorción intestinal escasa de 10 a 20%). Su perfil de liberación debe, por lo tanto, prolongarse para sortear esta reabsorción escasa.

25 Los métodos utilizados actualmente y conocidos por el experto en la técnica son principalmente métodos de encapsulación de las sales de hierro por un polímero, gelatina, almidón..., métodos de disolución de las sales de hierro en una matriz polimérica o la asociación de estos dos métodos. También se encuentran formas bioadhesivas que permiten bloquear la forma en su sitio de reabsorción. El incremento de la duración del contacto permite incrementar las concentraciones locales y, por lo tanto, las cantidades que penetran. La naturaleza de los polímeros puede ser muy variada (derivados de celulosa, resinas metacrílicas...) y depende del perfil de liberación investigado. La patente de EEUU 6402997 se refiere a un método de preparación de microcápsulas a base de hierro soluble mediante la utilización de un éster de ácido graso (monoestearato de poliglicerina), utilizándose estas cápsulas en el campo de los complementos alimenticios.

35 La solicitud de patente WO03/055475 se refiere a una formulación farmacéutica de liberación controlada que contiene venlafaxina: esta formulación se presenta en forma de un núcleo que comprende venlafaxina y diversos polímeros celulósicos; estando dicho núcleo recubierto de un recubrimiento polimérico constituido por al menos dos polímeros. Esta composición comprende numerosos (al menos cuatro) y diversos polímeros, en proporciones particulares y diferentes en el núcleo y el recubrimiento; lo que hace el proceso de preparación largo y pesado.

40 Actualmente, la especialidad TARDYFERON® comercializada por los laboratorios Pierre Fabre Médicament está indicada para el tratamiento de las carencias de hierro. Este producto a base de sulfato ferroso presenta las ventajas de ser bien tolerado, ser estable en el tiempo (sin fenómeno de oxidación del hierro ferroso) y liberarse de manera prolongada en el organismo. Sin embargo, uno de los excipientes utilizados es la mucoproteosa de origen animal. Y es precisamente esta mucoproteosa la que contribuye al perfil de liberación obtenido y a la protección del hierro ferroso contra la oxidación. Sin embargo, la utilización de una materia animal engendra inconvenientes ineludibles tales como problemas de seguridad microbiológica, de seguridad viral y, dificultades eventuales de aprovisionamiento.

Consecuentemente, parece necesario disponer de una nueva formulación de liberación prolongada de las sales de hierro para sortear los problemas ligados a la utilización de una materia animal en una composición farmacéutica o nutracéutica.

50 Con este fin, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica o nutracéutica a base de sales de hierro asociadas a una combinación de excipientes, en lugar de la mucoproteosa, que permite asegurar la liberación prolongada de dichas sales de hierro.

La presente invención también se refiere a su proceso de preparación y su utilización para la preparación de un producto farmacéutico o nutracéutico de liberación prolongada de sales de hierro.

La composición farmacéutica o nutracéutica de liberación prolongada de sales de hierro según la presente invención comprende al menos un granulado recubierto; estando compuesto dicho granulado recubierto por una partícula que comprende dichas sales de hierro recubiertas por al menos dos capas caracterizadas porque comprenden una combinación de excipientes compuesta:

- 5 - por al menos un copolímero (a) poli(acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo-co-cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo) 1:2:0,1 (Eudragit RS30D<sup>®</sup>) que presenta un porcentaje molar de grupos amonio cuaternario inferior o igual al 8%,
- en asociación con un segundo copolímero (b) poli(acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo-co-cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo) 1:2:0,2 (Eudragit RL30D<sup>®</sup>) que presenta un porcentaje molar de grupos amonio cuaternario superior al 8%,
- 10 - en una proporción másica (a) / (b) comprendida entre 60/40 y 80/20,
- y con una cantidad de (a) comprendida entre 2,5% y 5,0% en peso seco del peso total de la composición.

Los grupos amonio cuaternario contenidos en los copolímeros (a) y (b) están presentes en cantidades diferentes; lo que confiere a las capas obtenidas con estos polímeros propiedades de permeabilidad diferentes. El copolímero (a) solo, forma capas que presentan una permeabilidad escasa mientras que el copolímero (b) solo, forma capas con una permeabilidad alta.

Se ha observado de manera interesante que la elección de los excipientes y especialmente de los dos polímeros (a) y (b) en una proporción particular permite obtener una composición que presenta un perfil de liberación prolongada de las sales de hierro en vista de una utilización para un tratamiento terapéutico con fines farmacéuticos o nutracéuticos, y más particularmente en vista de una utilización para el tratamiento y/o la prevención de carencias de sales de hierro. Por otra parte, se ha constatado de manera inesperada y sorprendente que dicha composición también presenta una buena estabilidad y asegura una protección de las sales de hierro respecto a la oxidación.

Ventajosamente, la proporción másica (a) / (b) de los dos polímeros según la presente invención es del orden de 70/30, e incluso más ventajosamente del orden de 65/35. De manera ventajosa, la cantidad másica del copolímero (a) está comprendida entre aproximadamente 3,5% y aproximadamente 4,0% en peso seco del peso total de la composición, y es preferentemente igual a aproximadamente 3,9% en peso seco del peso total de la composición.

El porcentaje molar de los grupos amonio cuaternario en el copolímero (a) según la presente invención está comprendido preferentemente entre aproximadamente 2% y aproximadamente 8%, de manera más preferente entre aproximadamente 4% y aproximadamente 6%, y de manera incluso más preferente igual a aproximadamente 5%.

El porcentaje molar de los grupos amonio cuaternario en el copolímero (b) según la presente invención está comprendido preferentemente entre aproximadamente 8% y aproximadamente 12%, de manera más preferente entre aproximadamente 9% y aproximadamente 11%, y de manera incluso más preferente igual a aproximadamente 10%.

La invención se comprenderá mejor y los objetivos, ventajas y características de ésta resultarán más claros a partir de la descripción siguiente y que se hace en referencia a los dibujos anejos que representan ejemplos no limitativos de realización de la invención en los que:

La figura 1 representa el porcentaje de disolución del sulfato ferroso en función del tiempo (los puntos de determinación se eligieron a 1, 2, 3 y 6 horas); para los dos lotes G93 ( $\Delta$ ) y G94 ( $\blacktriangle$ ) preparados según el ejemplo 1 de la presente invención y los dos lotes G6406 ( $\bullet$ ) y G6372 ( $\circ$ ) de TARDYFERON<sup>®</sup> con mucoproteosa. También están representadas las especificaciones (x) mínimas y máximas relativas a la especialidad farmacéutica de referencia TARDYFERON<sup>®</sup>. Se observa que los perfiles de disolución del hierro ferroso en las composiciones según la presente invención son muy similares a los obtenidos con dos lotes de TARDYFERON<sup>®</sup>. Se deduce que la composición según la presente invención permite obtener el perfil de liberación deseado.

La composición tal como la descrita por la presente invención también permite conservar y de manera sorprendente, los parámetros de protección de las sales de hierro contra el fenómeno de la oxidación. En efecto, el punto más notable de la invención es que no es necesario ningún antioxidante para asegurar la estabilidad de las sales de hierro.

Las figuras 2 y 3 esquematizan los resultados de estabilidad obtenidos en 36 meses para los dos lotes preparados según el ejemplo 1 de la presente invención: las figuras 2 y 3 se refieren respectivamente a la dosificación de hierro férrico y a la dosificación de hierro total.

La figura 2 representa la dosificación de hierro férrico (producto de la oxidación del hierro ferroso) en el tiempo: las determinaciones de hierro férrico, en mg por comprimido, se realizaron a los 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 y 36 meses a partir de comprimidos obtenidos de los mismos lotes G93 ( $\blacksquare$ ) y G94 ( $\blacksquare$ ) anteriores. De esta manera se observa que los resultados obtenidos son todos inferiores al límite máximo de 3,0 mg/comprimido impuesto en la especificación relativa a la

especialidad farmacéutica de referencia TARDYFERON® y que no existe transformación significativa de hierro ferroso en hierro férrico en las composiciones según la presente invención. Este resultado evidencia el efecto protector inesperado de la composición utilizada contra la oxidación.

5 Finalmente, en la figura 3 se evidencia la buena estabilidad en el tiempo de estos dos mismos lotes G93 (■) y G94 (■). En efecto, el hierro total, expresado en mg por comprimido, contenido en estos comprimidos se dosificó a diferentes tiempos T (a 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 y 36 meses). Las especificaciones relativas a la especialidad farmacéutica de referencia TARDYFERON® indican que la cantidad de hierro debe estar comprendida entre 76 y 84 mg por comprimido. Se observa que el conjunto de las dosificaciones efectuadas está comprendido en este intervalo de valores. Se deduce que no existe pérdida significativa de hierro total en las composiciones según la presente invención.

10 Además, en relación a la utilización de mucoproteosa de origen animal, las ventajas de una fórmula de excipientes según la presente invención, son principalmente:

- mejora de la seguridad del producto, principalmente de la seguridad viral;
- mejora de la factibilidad industrial respecto a la disponibilidad facilitada de las materias primas;
- 15 - un proceso industrial seguro ya que no necesita trabajo de extracción a partir de materias primas de origen animal para la obtención de la mucoproteosa.

Otra ventaja de la composición según la presente invención reside en el hecho de que dicha composición necesita cualitativamente y cuantitativamente menos excipientes que la especialidad TARDYFERON®, lo que se traduce en este caso en un coste de producción menor.

20 Las figuras precedentes ilustran los resultados obtenidos a partir de una composición según la presente invención a base de sulfato ferroso como única fuente de sales de hierro. Sin embargo, se puede prever razonablemente que los beneficios de la presente invención podrían ampliarse a cualquier composición que comprenda sales de hierro farmacéuticas, nutracéuticas, cosméticas o veterinarias al que se desea asociar un perfil de liberación prolongada.

De manera ventajosa, las sales son una fuente de hierro II o III. De manera más ventajosa, las sales de hierro se eligen del grupo que comprende el sulfato, fumarato, gluconato, ascorbato, oxalato, succinato, glicerosulfato y ferredato.

25 De manera incluso más ventajosa, las sales de hierro son sulfato ferroso.

Ventajosamente, la composición comprende una o varias sustancias aceptables desde un punto de vista farmacéutico o nutracéutico elegidas entre diluyentes, aglutinantes, lubricantes, antiaglomerantes o plastificantes utilizados solos o en mezcla.

30 Ventajosamente, el plastificante se elige en este caso del grupo formado por acetil tributil citrato, acetil trietil citrato, glicéridos de ácidos grasos acetilados, aceite de ricino, dietil sebacato, dibutil sebacato, glicerol, monoestearato de glicerol, gliceril triacetato, polietilenglicoles, copolímeros polioxietileno/polioxipropileno, propilenglicol, tributil citrato o trietilcitrato, utilizados solos o en mezcla y preferentemente trietilcitrato.

De manera ventajosa, el diluyente se elige del grupo formado por las celulosas y la lactosa; preferentemente una celulosa.

35 Ventajosamente, el aglutinante se elige entre las maltodextrinas o povidonas; preferentemente una maltodextrina.

La presente invención también se refiere a la utilización de la composición según la presente invención en una formulación farmacéutica o nutracéutica de liberación prolongada de las sales de hierro. Más particularmente, la presente invención se refiere a la utilización de dicha formulación en el tratamiento y/o la prevención de carencias de sales de hierro.

40 El término « farmacéutico » en la presente invención comprende las formulaciones para la preparación de medicamentos destinados a un tratamiento preventivo o curativo en medicina humana y también en medicina animal.

Más particularmente, la composición según la presente invención se utiliza para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y/o la prevención de carencias de hierro con o sin anemia.

45 De manera más particular, la carencia de hierro es una anemia por carencia marcial. Y de manera aún más particular, la anemia por carencia marcial se encuentra en la mujer embarazada; y se recurre a dicha utilización cuando no puede asegurarse un aporte alimenticio suficiente de hierro.

De manera ventajosa, la composición según la presente invención se caracteriza porque se presenta en forma oral.

La forma oral se elige preferentemente entre comprimidos, cápsulas, pastillas para chupar, polvos para suspensiones bebibles y jarabes.

La presente invención se refiere finalmente a un proceso de preparación de granulados recubiertos para una formulación farmacéutica o nutracéutica según la presente invención, caracterizado porque comprende las etapas siguientes:

5

- 1) Recubrimiento de las sales de hierro con una dispersión acuosa de los dos copolímeros (a) y (b), en la que la proporción másica (a) / (b) está comprendida entre 60/40 y 80/20, y con una cantidad de (a) comprendida entre 2,5% y 5,0% en peso seco del peso total de la composición; en un mezclador de palas,
- 10 2) Granulación de los granulados obtenidos en 1),
- 3) Secado de los granulados obtenidos en 2), hasta la obtención de una humedad residual inferior o igual al 3,5%,
- 15 4) Recubrimiento en lechos de aire fluidizado de los granulados secos obtenidos en 3) mediante pulverización de una dispersión acuosa de los dos copolímeros (a) y (b), en la que la proporción másica (a) / (b) está comprendida entre 60/40 y 80/20, y con una cantidad de (a) comprendida entre 2,5% y 5,0% en peso seco del peso total de la composición,
- 5) Secado de los granulados recubiertos obtenidos en 4), hasta la obtención de una humedad residual inferior o igual al 3,5%,
- 6) Calibración e igualación de los granulados secos.

10

15

20

Una característica fundamental del proceso de la presente invención reside en el hecho de que emplea únicamente agua como disolvente. Esto facilita la utilización de dicho proceso y preserva a los operarios, durante la fabricación, de los peligros potenciales ligados a la utilización de disolventes orgánicos.

El proceso de la presente invención implica por lo tanto las etapas principales 1/ y 4/. Este recubrimiento doble de las partículas de sales de hierro condiciona el perfil de liberación de dichas sales de hierro.

25

Por « recubrimiento », se entiende en la presente invención el depósito de una capa filmógena sobre una partícula que contiene principalmente las sales de hierro.

30

Las etapas 1/ a 3/ permiten obtener un primer granulado caracterizado porque la humedad residual de la mezcla cuando termina la etapa 3/ es inferior o igual a aproximadamente 3,5% y preferentemente comprendida entre aproximadamente 2,5% y aproximadamente 3,5%. Ventajosamente, el mezclador utilizado durante la etapa 1/ es un mezclador del tipo FIELDER® o equivalente conocido por el experto en la técnica. En un modo particular de realización de la invención, la etapa 2 de granulación se realiza en un granulador oscilante provisto de una rejilla cuya abertura de malla está definida en función de las especificidades deseadas. La etapa siguiente de secado puede realizarse de diferentes maneras conocidas por el experto en la técnica: más particularmente el secado se realiza en lecho de aire fluidizado.

35

Las etapas 4/ y 5/ permiten obtener un segundo granulado caracterizado porque la humedad residual de la mezcla cuando termina la etapa 5/ es inferior o igual a aproximadamente 3,5% y preferentemente comprendida entre aproximadamente 2,5% y aproximadamente 3,5%.

De manera ventajosa, la calibración 6/ se realiza en un granulador oscilante provisto de una rejilla cuya abertura de malla está definida en función de las especificidades deseadas.

40

Se puede considerar acondicionar directamente los granulados obtenidos de esta manera al término de la etapa 6/ en forma de polvo para suspensión bebible o para jarabe por ejemplo.

En un modo particular de realización de la invención, los granulados obtenidos al término de la etapa 6/ se lubrican. Así después de la calibración, se introduce en el granulador oscilante al menos una sustancia lubricante elegida entre los lubricantes utilizados comúnmente en los campos farmacéutico y nutracéutico, más particularmente, la sustancia lubricante es una mezcla de talco y de dibehenato de glicerol.

45

Se puede considerar acondicionar estos granulados anteriores en forma de comprimidos, cápsulas o pastillas para chupar, por ejemplo. En este caso, es necesaria una etapa adicional de compresión de estos granulados para la obtención de comprimidos o pastillas para chupar.

En un modo particular de realización de la invención, la proporción másica (a) / (b) de los copolímeros (a) y (b) es idéntica durante las etapas 1/ y 4/ del proceso según la presente invención.

También se puede considerar efectuar la etapa 4/ del proceso de la presente invención varias veces sucesivamente y obtener de esta manera un sistema « multicapas », es decir, constituido por un granulado de sales de hierro según las etapas 1/ a 3/ y una sucesión de capas según la etapa 4/. Este sistema se utilizará en función del perfil de liberación investigado de las sales de hierro.

5 Los ejemplos siguientes se proporcionan a título indicativo no limitativo.

**Ejemplo 1: Composición farmacéutica según la presente invención a base de sulfato ferroso.**

Materias primas	Fórmula unitaria: para 1 comprimido
Sulfato ferroso	cs para 80 mg de hierro elemento
Maltodextrina	25,00 mg
Celulosa microcristalina	cs para un comprimido de 350mg
Eudragit RS 30 D <sup>®</sup> (suspensión acuosa al 30% de materia seca)	45,67 mg
Eudragit RL 30 D <sup>®</sup> (suspensión acuosa al 30% de materia seca)	19,50 mg
Talco	7,80 mg
Glicerol dibehenato	8,00 mg
Trietilcitrate	3,90 mg
Agua purificada	cs
P.U.T	350 mg expresado en seco

**Ejemplo 2: Un modo de realizar el proceso según la presente invención para la preparación de comprimidos cuya composición se proporciona en el ejemplo 1.**

A) Mezcla en seco

10 En un mezclador FIELDER<sup>®</sup>, introducir:

- sulfato ferroso
- maltodextrina
- celulosa microcristalina

Mezclar 10 min a baja velocidad con el fin de obtener una mezcla homogénea.

15 B) Preparación de la suspensión de recubrimiento

En un recipiente con la capacidad suficiente, introducir:

- 64% de mezcla de los Eudragit<sup>®</sup> en una proporción másica Eudragit RS 30 D<sup>®</sup> / Eudragit RL 30 D<sup>®</sup> igual a aproximadamente 65/35; filtrados previamente en un tamiz de 0,4 mm de abertura de malla.
- trietilcitrate (20% de la cantidad de los Eudragit<sup>®</sup> expresado en seco por comprimido).

20 Mezclar con agitación de palas moderada durante 10 minutos.

C) Recubrimiento

Efectuar el recubrimiento de la mezcla A) con la suspensión B).

- tiempo de recubrimiento de la fase interna = 20 minutos aproximadamente.

25 Completar el recubrimiento si es necesario con agua purificada hasta la obtención de una masa apta para ser granulada.

D) Granulación

Granular la masa húmeda sobre el granulador oscilante provisto de una rejilla de 3,15 mm de abertura de malla.

E) Secado

30 Secar el granulado en lecho de aire fluidizado hasta la obtención de una humedad residual del granulado seco comprendida entre 2,5% y 3,5%.

F) Calibración

Calibrar el granulado secado en E) sobre un granulador oscilante provisto de una rejilla de 1,5 mm de abertura de malla.

G) Preparación de la suspensión de recubrimiento en lecho de aire fluidizado

5 En un recipiente con la capacidad suficiente, introducir:

- 36% de la mezcla de los Eudragit® en una proporción másica Eudragit RS 30 D® / Eudragit RL 30 D® igual a aproximadamente 65/35; filtrados previamente en un tamiz de 0,4 mm de abertura de malla.

Poner la suspensión de Eudragit® con agitación e introducir:

- talco

10 - trietilcitrato (20% de la cantidad de los Eudragit® expresada en seco por comprimido)

Dejar con agitación hasta una homogeneidad perfecta.

H) Recubrimiento de los granulados en lecho de aire fluidizado

Introducir en el depósito de lecho de aire fluidizado los granulados secos y calibrados obtenidos en F).

15 Pulverizar la suspensión de recubrimiento (con agitación durante toda la duración del recubrimiento) preparada en G) sobre los granulados con los parámetros siguientes:

- temperatura del aire de entrada: 40 °C
- presión de atomización: 2 bares
- flujo de pulverización: 30 gramos/min.
- diámetro del tubo de pulverización: 1,2 mm.

20 Secar los granulados recubiertos anteriormente en lecho de aire fluidizado hasta la obtención de una humedad residual de los granulados recubiertos comprendida entre 2,5% y 3,5%.

I) Calibración

Efectuar la calibración de los granulados recubiertos sobre el granulador oscilante provisto de una rejilla de 1,5 mm de abertura de malla.

25 J) Lubricación

Al término de la calibración, introducir en el granulador oscilante provisto de una rejilla de 1,5 mm de abertura de malla:

- talco
- dibehenato de glicerol.

30 Mezclar 25 minutos.

La escala granulométrica obtenida de esta manera es la siguiente:

- 100% de los granulados < 1,5 mm
- 30% de los granulados > 0,71 mm
- 50% de los granulados < 0,355 mm,

35 estando comprendido el diámetro medio entre 0,25 mm y 0,355 mm.

K) Compresión

Comprimir los granulados lubricados en prensa giratoria equipada con punzones D9 R9.

Parámetros farmacotécnicos:

- dureza media (medida realizada en Pharmatest<sup>®</sup> tipo PTB 301): 63 N (maxi: 71 N, mini: 51 N)
- friabilidad 100 giros (0,14%) (ensayo de la friabilidad de los comprimidos según la monografía 2.9.7 de la Farmacopea Europea, edición en vigor).

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Composición farmacéutica o nutracéutica que comprende al menos un granulado recubierto, de liberación prolongada de sal de hierro; estando compuesto dicho granulado recubierto por una partícula que comprende dicha sal de hierro recubierta por al menos dos capas caracterizadas porque comprenden una combinación de excipientes compuesta:
- por al menos un copolímero (a) poli(acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo-co-cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo) 1:2:0,1 (Eudragit RS30D<sup>®</sup>) que presenta un porcentaje molar de grupos amonio cuaternario inferior o igual al 8%,
  - 10 - en asociación con un segundo copolímero (b) poli(acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo-co-cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo) 1:2:0,2 (Eudragit RL30D<sup>®</sup>) que presenta un porcentaje molar de grupos amonio cuaternario superior al 8%,
  - en una proporción másica (a) / (b) comprendida entre 60/40 y 80/20,
  - y con una cantidad de (a) comprendida entre 2,5% y 5,0% en peso seco del peso total de la composición.
- 15 2. Composición según la reivindicación 1 caracterizada porque la sal de hierro es en forma de hierro II o III.
3. Composición según la reivindicación 2 caracterizada porque la sal de hierro se elige del grupo constituido por sulfato, fumarato, gluconato, ascorbato, oxalato, succinato, glicerofosfato y feredetato.
4. Composición según la reivindicación 1 caracterizada porque la sal de hierro es sulfato ferroso.
5. Composición según la reivindicación 1 caracterizada porque no comprende antioxidante.
- 20 6. Composición según la reivindicación 1 caracterizada porque el porcentaje molar de los grupos amonio cuaternario en el copolímero (a) está comprendido entre 2% y 8% y preferentemente 5%.
7. Composición según la reivindicación 1 caracterizada porque el porcentaje molar de los grupos amonio cuaternario en el copolímero (b) está comprendido entre 8% y 12% y preferentemente 10%.
- 25 8. Composición según la reivindicación 1 caracterizada porque la proporción másica (a) / (b) en la composición final es 70/30, y preferentemente 65/35.
9. Composición según la reivindicación 1 caracterizada porque la cantidad de copolímero (a) está comprendida entre 3,5% y 4,0% en peso seco del peso total de la composición.
10. Composición según la reivindicación 1 caracterizada porque la combinación de excipientes comprende un diluyente, aglutinante, lubricante, antiaglomerante, plastificante utilizados solos o en mezcla.
- 30 11. Composición según la reivindicación 10 caracterizada porque el plastificante se elige del grupo formado por acetil tributil citrato, acetil trietil citrato, glicéridos de ácidos grasos acetilados, aceite de ricino, dietil sebacato, dibutil sebacato, glicerol, monoestearato de glicerol, gliceril triacetato, polietilenglicoles, copolímeros polioxietileno/polioxipropileno, propilenglicol, tributil citrato o trietilcitrato, utilizados solos o en mezcla y preferentemente trietilcitrato.
- 35 12. Composición según la reivindicación 10 caracterizada porque el diluyente se elige del grupo formado por celulosas y lactosa y preferentemente una celulosa.
13. Composición según la reivindicación 10 caracterizada porque el aglutinante se elige del grupo formado por maltodextrinas y povidonas y preferentemente una maltodextrina.
- 40 14. Utilización de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para la preparación de un producto farmacéutico o nutracéutico, de liberación prolongada de sales de hierro.
15. Utilización de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para la preparación de un producto farmacéutico, nutracéutico, cosmético o veterinario destinado al tratamiento y/o la prevención de carencias de minerales y oligoelementos.
- 45 16. Utilización según la reivindicación 14 caracterizada porque la preparación farmacéutica, nutracéutica, cosmética o veterinaria es en forma oral.

17. Utilización según la reivindicación 16 caracterizada porque la forma oral se elige entre comprimidos, cápsulas, pastillas para chupar, polvos para suspensiones bebibles y para jarabes.

18. Utilización de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 13 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y/o la prevención de carencias de hierro con o sin anemia.

5 19. Utilización de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 13 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y/o la prevención de anemia por carencia marcial.

20. Utilización de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 13 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y/o la prevención de la carencia marcial de la mujer embarazada, cuando no puede asegurarse un aporte alimenticio suficiente de hierro.

10 21. Proceso de preparación de una composición farmacéutica o nutracéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 caracterizado porque comprende las etapas siguientes:

1) Recubrimiento de la sal de hierro con una dispersión acuosa de los dos copolímeros (a) y (b), en la que la proporción másica (a) / (b) está comprendida entre 60/40 y 80/20, y con una cantidad de (a) comprendida entre 2,5% y 5,0% en peso seco del peso total de la composición; en un mezclador de palas,

15

2) Granulación del granulado obtenido en 1),

3) Secado de los granulados obtenidos en 2),

4) Recubrimiento en lecho de aire fluidizado de los granulados secos obtenidos en 3) mediante pulverización de una dispersión acuosa de los dos copolímeros (a) y (b), en la que la proporción másica (a) / (b) está comprendida entre 60/40 y 80/20, y con una cantidad de (a) comprendida entre 3,5% y 5,0% en peso seco del peso total de la composición,

20

5) Secado de los granulados recubiertos obtenidos en 4).

22. Proceso según la reivindicación 21 caracterizado porque no interviene un disolvente orgánico.

25

23. Proceso según la reivindicación 21 caracterizado por una proporción másica (a) / (b) idéntica durante las etapas 1) y 4).

24. Proceso según la reivindicación 21 caracterizado porque los granulados obtenidos se acondicionan directamente en forma de polvo para suspensión bebible o para jarabe.

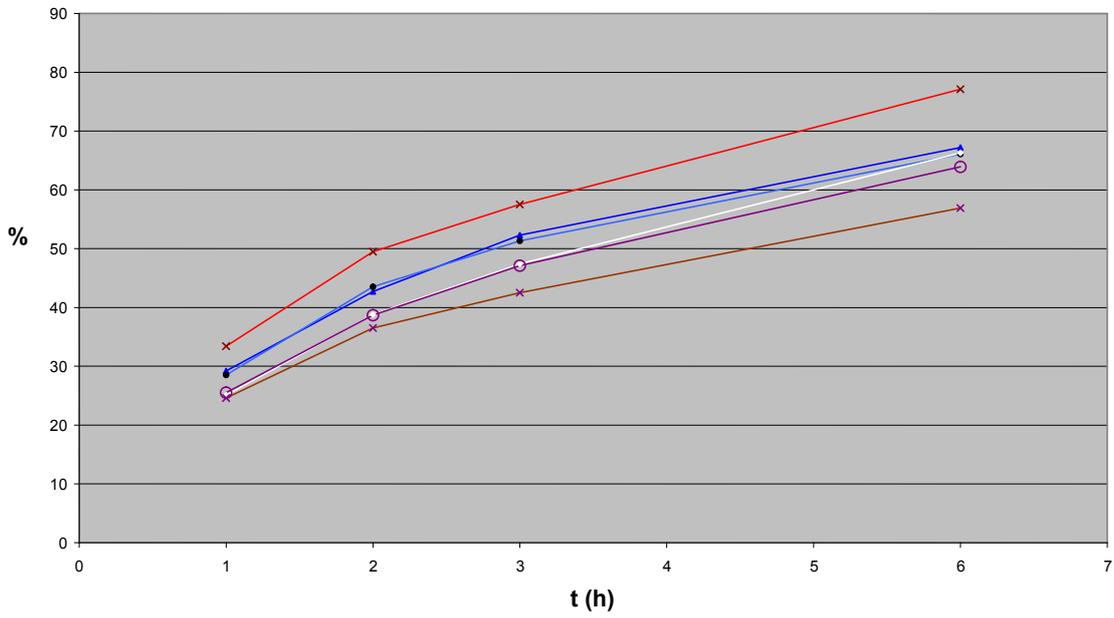
25. Proceso según la reivindicación 21 caracterizado porque comprende una etapa adicional de lubricación de los granulados para la obtención de comprimidos, cápsulas o pastillas para chupar.

30

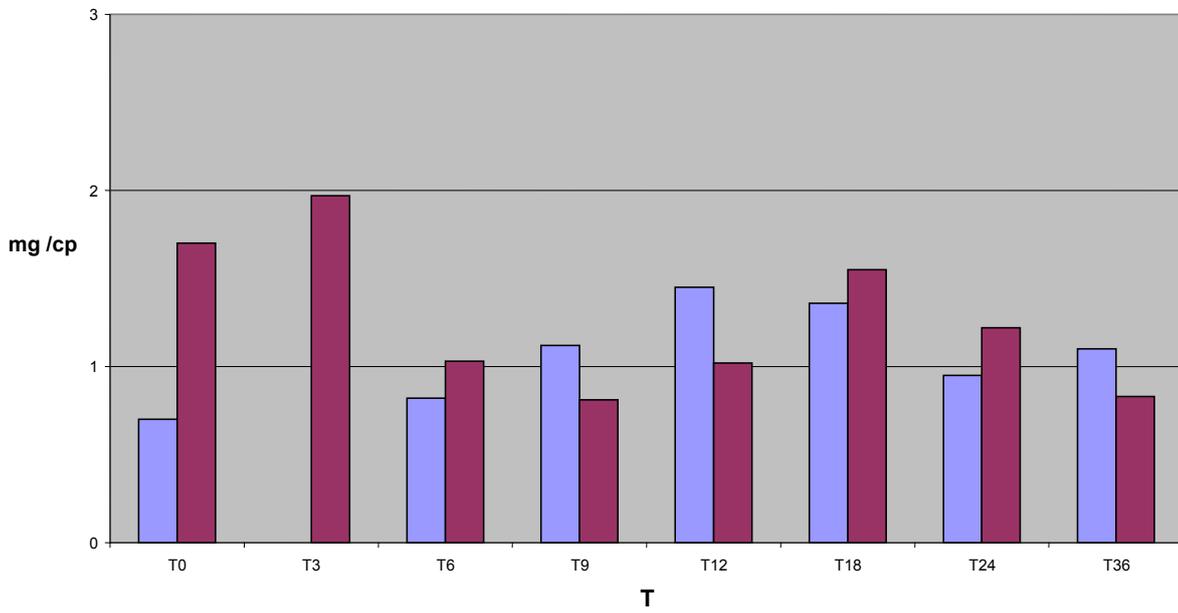
26. Proceso según la reivindicación 21 caracterizado porque comprende una etapa adicional de compresión de los granulados para la obtención de comprimidos y pastillas para chupar.

27. Proceso según la reivindicación 21 caracterizado porque la etapa 4) se realiza varias veces sucesivamente.

**Fig. 1**



**Fig. 2**



**Fig. 3**

