

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 659 830**

51 Int. Cl.:

A61K 33/26 (2006.01)

A61P 3/02 (2006.01)

A61P 7/06 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.07.2014 PCT/IB2014/001303**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.01.2015 WO15004519**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.07.2014 E 14780547 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.08.2017 EP 3019239**

54 Título: **Nuevo modo de administración de hierro y nuevas formulaciones adaptadas para dicho objetivo**

30 Prioridad:

09.07.2013 IT MI20131147

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

19.03.2018

73 Titular/es:

BIOFER S.P.A. (100.0%)

Via Canina 2

41036 Medolla, IT

72 Inventor/es:

SANTI, PATRIZIA;

BOSI, DARIO;

LAPINI SACCHETTI, ALESSANDRO;

MARCHI, EGIDIO y

PADULA, CRISTINA

74 Agente/Representante:

BELTRÁN, Pedro

ES 2 659 830 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

Nuevo modo de administración de hierro y nuevas formulaciones adaptadas para dicho objetivo

Campo de la invención

La presente invención hace referencia a un nuevo modo y a un nuevo régimen de administración de hierro bivalente para terapias contra la hiposideremia y a nuevas formulaciones que contienen compuestos de hierro bivalente adaptados para liberar el hierro para la absorción sublingual.

Estado de la técnica

El metabolismo del hierro tiene la particularidad de que está controlado por absorción en vez de por excreción: el hierro es eliminado principalmente mediante la pérdida de células de las mucosas y de la piel (aproximadamente 1 mg por día). La reserva total de hierro en nuestro cuerpo es aproximadamente 4.000 mg, de los cuales un poco más de 2.000 están en los eritrocitos y en sus precursores y 1.600-1.800 mg están en forma de depósito, mientras que la cantidad de hierro que puede encontrarse en el suero es aproximadamente 4 mg.

La falta de hierro o hiposideremia, debida a menudo no sólo su mala absorción en el nivel intestinal, es una de las mayores causas de las formas de anemia que se desarrollan en niños o adultos. Se calcula que aproximadamente 750 millones de personas en todo el mundo (Umbreit J., Am.J. Hematol, 2005; 78:225-231; Killip S., Bennet J.M., Chambers M.D., Am. Fam. Physician 2007; 75:671-678) están afectadas por esta deficiencia nutricional, particularmente niños, en los que la deficiencia de hierro puede causar déficits graves cognitivos, o en mujeres fértiles o embarazadas, en las que la deficiencia de hierro puede causar el nacimiento prematuro y mortalidad prenatal. Esta deficiencia normalmente se trata administrando hierro bivalente o trivalente. El hierro bivalente, en forma de sales o complejos, se administra generalmente de forma oral (es decir, para su absorción en el nivel gastrointestinal), mientras que el hierro trivalente se administra sólo en forma de un complejo tanto oralmente (es decir, por absorción en el nivel gastrointestinal) como parenteralmente.

Terapia con hierro bivalente

La terapia anti-hiposideremia oral (es decir, para absorción en el nivel gastrointestinal) con sales o complejos de hierro bivalente (es decir, Fe(II), Fe²⁺ o Fe⁺⁺) a pesar de normalmente ser efectiva, se caracteriza por algunos efectos secundarios que pueden limitar gravemente su uso. La administración oral de sulfato ferroso, ascorbato ferroso u otras sales/complejos tales como gluconato ferroso o citrato ferroso ha tenido un primer efecto negativo de intolerancia a nivel gástrico, que causa náuseas, vómitos, dolor epigástrico de tal modo como para a menudo encontrar el rechazo a la terapia por el paciente. Además, la susceptibilidad a la oxidación en la porción intestinal del duodeno-yeyuno del hierro bivalente (en un ambiente neutral-basal, el estado de oxidación más estable del hierro es el trivalente) causa un descenso drástico de la absorción, que se compensa por un aumento de las dosis, que a su vez aumenta los efectos negativos a nivel gástrico y no sólo a este nivel. Esto lleva de hecho a otro inconveniente, que es incluso más grave, es decir, la toxicidad a nivel sistémico. La dosis máxima de hierro bivalente que puede ser administrada oralmente en la terapia de la anemia sideropénica, particularmente la anemia sideropénica crónica, especialmente si se aplica durante un intervalo de tiempo extendido, por ejemplo dos semanas a seis meses, oscila entre 150 y 450 mg por día para un paciente humano, dependiendo de la gravedad de la enfermedad y del tipo de preparación utilizado. El hierro absorbido normalmente es transportado y depositado en células con deficiencia de hierro mediante proteínas (la transferrina es una de las principales portadoras de hierro); sin embargo, si la cantidad de hierro absorbido es tal como para saturar la transferrina (o si la absorción es más rápida que la velocidad complejante de la transferrina) y es tal como para circular en forma ionizada en la sangre como hierro trivalente, pueden ocurrir condiciones de toxicidad. Este exceso no unido a transferrina (llamado hierro libre o "NTBI"- hierro no unido a transferrina) manifiesta su toxicidad causando la formación de compuestos basados en oxígeno reactivo, tales como el anión superóxido (O₂⁻), el peróxido de hidrógeno (H₂O₂) o el radical hidroxilo (OH·), todos los cuales son capaces de dañar las células oxidando proteínas, lípidos y el ADN mismo (Gutteridge J.M., Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. Clin, Chem, 1995: 41:1819-1828; Stadtman E.R., Berlett B.S. Reactive oxygen-mediated protein oxidation in aging and disease. Chem. Res. Toxicol. 1997; 10:485-494; Dean R.T., Fu S., Stocker R., et al. Biochemistry and pathology of radical-mediated protein oxidation. Biochem. J. 1997; 324(Pt1): 1-18; Henle E.S., Linn S. Formation, prevention, and repair of DNA damage by iron/hydrogen peroxide. J. Biol. Chem. 1997; 272: 19095-19098; Toyokuni S. Iron and carcinogenesis: from Fenton reaction to target genes. Redox Rep. 2002; 189-197).

Esta toxicidad de hierro bivalente puede ocurrir tanto en el adulto como en el niño, en el que el resultado podría ser incluso fatal.

En estos casos, por lo tanto, el paciente rápidamente alcanza un nivel de hierro en suero que es mayor del deseado, entrando en un estado de hipersideremia; en estas condiciones, el paciente es expuesto a un estrés oxidativo que se debe a elevados niveles de hierro en sangre (Al-Rashid, Rashid A, (1971) Clinical Toxicology, 4:4, 571-578; Witzleben C.L. and Buck B.E. (1971) Clinical Toxicology 4:4, 579-583; K.R. Reissmann and T.J. Coleman, (1955) 10: 46-51). A través de los años ha habido un número importante de muertes debido a hipersideremia en niños tras la administración oral de sulfato de hierro u otras sales de hierro bivalente. Lamentablemente, estas muertes han

demostrado que la definición del margen terapéutico para la administración oral de hierro bivalente conlleva considerables dificultades (Reissmann K.R., Coleman T.J., Budai B.S. and L.R., Moriarty, (1955) 10:35-45; Editorial; Acute iron poisoning in children. *Canad. M.A.J.* 66: 278, 1952; Swift, S.C., Cefalu, V., and Rubell, E.B.: Ferrous sulfate poisoning. *J. Pediat.* 40: 1. 1952). Parte de la toxicidad del Fe^{++} administrado oralmente se atribuye en muchas publicaciones a su acción directa sobre la mucosa intestinal, la cual es necrotizada, con episodios hemorrágicos graves (Spencer, I.O.B.: Ferrous sulfate poisoning in children. *Brit. M.J.*2: 1112, 1951).

Terapia con hierro trivalente

El hierro trivalente (es decir, $Fe(III)$, Fe^{3+} o Fe^{++}), a diferencia del hierro reducido, puede absorberse sólo a niveles extremadamente ácidos de pH, distintivamente menores de 2.0, puesto que sólo en estas condiciones es estable como un catión y no se precipita. Por esta razón, la administración oral (es decir, para la absorción a nivel gastrointestinal) de sales de hierro trivalente no encuentra aplicación, puesto que el pH cerca de neutralidad del tracto intestinal duodeno-yeyuno, que es la porción asignada a la absorción de hierro, causa su precipitación, haciendo su absorción imposible. La administración oral de hierro trivalente en su lugar ha sido hecha posible utilizando agentes complejantes tales como aniones citratos, EDTA y otros – o mono y disacáridos, que son capaces, de nuevo mediante complejacion, de hacer soluble incluso hierro trivalente en forma de hidróxido óxido ($FeOOH$). Por lo tanto, en estas condiciones el hierro trivalente contenido en los complejos citados anteriormente, al no precipitarse a nivel del tracto duodeno-yeyuno, permanece biodisponible para la absorción gastrointestinal y por lo tanto es utilizable para su administración oral.

Además, estos complejos Fe^{+++} , administrados oralmente, no producen los efectos secundarios de las sales Fe^{++} .

Sin embargo, el inconveniente observado en el desarrollo de estos complejos se asocia con la dificultad para estudiar su farmacocinética en voluntarios sanos. Parecería de hecho que la extensión de la absorción de estos compuestos depende de la necesidad de dicho individuo de aumentar los niveles de hierro (W. Forth and S.G. Schafer, *Arzneim.-Forsch./Drug. Res.*37(I), Nr 1a, 96-99 (1987); P.Geisser and A. Müller, *Arzneim.-Forsch./Drug. Res.*37(I), Nr 1a: 100-104 (1987);P.Geisser and A. Müller, *Arzneim.-Forsch./Drug. Res.*34(II), Nr 11: 1560-1569 (1984); W. Schneider, *Arzneim.-Forsch./Drug. Res.*37(I), Nr 1a: 92-95 (1987); P. Jacobs, *Arzneim.-Forsch./Drug. Res.* 37(I), Nr 1a, 113-116 (1987); E. Werner and J.P. Kaltwasser, *Arzneim.-Forsch./Drug. Res.*37(I), Nr 1a: 116-121 (1987)).

Los resultados obtenidos con estudios realizados en pacientes anémicos parecerían mostrar que los niveles de hierro en suero observados siguiendo a la administración oral de sulfato ferroso u óxido hidróxido de hierro que han sido complejados (por ejemplo por una maltodextrina) son completamente comparables. El asunto en cualquier caso está todavía en el centro de un debate, puesto que las varias farmacocinéticas que se han realizado con complejos de hierro trivalente no marcados tomados oralmente han producido resultados ambiguos. Esto puede deberse también al hecho de que los complejos de ferromaltodextrina (llamados polimaltosa férrica) obtenidos con diferentes métodos sintéticos han mostrado diferentes características de estabilidad y químico-físicas; los datos obtenidos en los estudios farmacocinéticos por lo tanto no son comparables. De los complejos Fe^{+++} estudiados para su uso en terapia oral, sólo la polimaltosa férrica está disponible comercialmente en la actualidad.

Habiendo por lo tanto evaluado los aspectos negativos asociados con la administración oral de compuestos basados en hierro bivalente y trivalente, se ha pensado utilizar otro modo de administración capaz de evitar el sistema digestivo, sin por ello recurrir a la vía parenteral. Esto se hace para permitir una fácil terapia antianémica incluso para pacientes afectados por ejemplo por enfermedades inflamatorias intestinales (por ejemplo IBD o enfermedad celíaca) sin recurrir a la vía intravenosa, que es más cara y está caracterizada por importantes efectos secundarios.

La literatura informa de varios intentos de permitir la administración de varias sustancias, incluyendo el hierro, mediante una vía que es diferente a la gastrointestinal o parenteral. Sin embargo, en cuanto a la terapia de la hiposideremia, los medicamentos actualmente disponibles comercialmente están preestablecidos para la vía oral o para la vía parenteral.

En vista de lo que se ha descrito anteriormente, parece evidente por lo tanto que actualmente no hay formulaciones de hierro para el tratamiento, preferiblemente tratamiento prolongado, de la hiposideremia o de sus estados más graves, tales como mala absorción de hierro debido a enfermedad celíaca o enfermedades inflamatorias intestinales crónicas, o anemia sideropénica debido a pérdidas de sangre, que sean fáciles de manejar y que no estén asociadas con efectos no deseados importantes.

Un objeto de la presente invención es por lo tanto proveer compuestos de hierro y nuevas formulaciones de hierro que no sean parenterales y permitan una alternativa a la clásica administración oral, es decir gastrointestinal, en la terapia de la hiposideremia o de sus estados más graves, evitando ventajosamente los inconvenientes asociados con la administración gastrointestinal de sales de hierro bivalente o de complejos de hierro trivalente. Mediante el desarrollo de estas formulaciones, también se vuelve posible el tratamiento facilitado de estados anémicos en pacientes que no

toleran la terapia oral (es decir, mediante absorción a nivel gastrointestinal), tal como por ejemplo pacientes afectados por enfermedades inflamatorias intestinales crónicas (IBD) o por enfermedad celíaca, evitando así la terapia parenteral.

5 Otro objeto de la presente invención es proveer nuevas formulaciones de hierro que no sean parenterales y exhiban una toxicidad reducida respecto a formulaciones clásicas de hierro bivalente que se administran oralmente.

10 Otro objeto de la presente invención es proveer nuevas formulaciones de hierro bivalente que sean efectivas para la terapia de estados anémicos debido a la mala absorción del hierro debido a enfermedad celíaca o enfermedades inflamatorias intestinales crónicas o debido a anemia sideropénica crónica causada por pérdidas de sangre a regímenes de dosis más bajas que las preparaciones orales (es decir, con absorción gastrointestinal) que están actualmente disponibles comercialmente, de este modo descendiendo favorablemente la ratio riesgo/beneficio de la terapia.

Resumen de la invención

15 Una serie de estudios realizados ahora por los inventores de la presente aplicación ha mostrado que el modo de administración adecuado para los objetivos mencionados es el asociado con la absorción sublingual de sales de hierro bivalentes. La absorción intrabucal aún no ha sido considerada y explorada para los objetivos descritos aquí, como resulta aparente a partir del siguiente resumen:

20 US 4058621 hace referencia genéricamente a complejos de galacturonato o glucuronato que comprenden hierro para la administración a mamíferos. Sin embargo, US 4058621 no describe la administración a seres humanos de hierro bivalente mediante los complejos citados anteriormente. Sobre todo, US 4058621 no enseña la administración intrabucal o sublingual y mucho menos enseña que este tipo de administración reduzca el comienzo de hierro libre respecto de la administración gastrointestinal.

25 De hecho, US 4058621 no trata el problema de la toxicidad del hierro libre y en su lugar enseña a dosificar el ingrediente activo proveyendo un determinado margen de seguridad respecto de la oral LD50 (de sulfato de hierro (II)) según la literatura. Tomando oral LD50 como referencia, parece que US 4058621 considera formulaciones en forma de chicles como formas de administración oral (véase también el comentario a continuación en cuanto a las tabletas masticables). US 4058621 de hecho no contiene exploración in vitro o in vivo en cuanto a la administración intrabucal, su efectividad si la hubiera, y/o una posible influencia (negativa o positiva) de la relación entre la actividad farmacológica y los efectos secundarios que pudieran emanar de ella. Las dosis informadas en US 4058621 por lo tanto no se describen para la administración intrabucal.

35 Brumpt *et al.* "Comparison between the buccal and rectal routes of administration of ferrous salts..." Bulletin de la Société de Pathologie Exotique et ses Filiales, Vol. 50, no.1, Jan. 1957, pag.75-78, describe una comparación entre la administración rectal (supositorio) y oral (gastrointestinal) de sulfato/gluconato ferroso. En particular, los autores demuestran que la administración oral es más efectiva que la administración rectal, con aumentos más rápidos y mayores de los niveles de hemoglobina. Los autores usan el término "bucal" para describir la administración por la boca (oral) con el fin de obtener la absorción gastrointestinal. Esto se señala en las conclusiones de la publicación, en las que los autores destacan que el resultado superior de la administración bucal respecto de la vía rectal no se consideró verdaderamente sorprendente en vista del hecho de que ya era conocido en ese momento que la absorción del hierro ocurre a nivel del duodeno. Por lo tanto, es claro que los autores, por administración "bucal" no pretenden la administración intrabucal, es decir a través de las mucosas bucales.

45 La preparación Tot'hema mencionada en Celeketic *et al.* "Treatment of iron-deficiency anemia with ferrous gluconate", Blood Reviews, Churchill Livingstone, Amsterdam, NL., volumen 21, Agosto 1, 2007 página S117 es una solución bebible que se comercializa en viales que comprenden 50 mg de hierro. El contenido del vial se administra al paciente diluyéndolo en una bebida, véase por ejemplo http://www.innotech.lv/index.php?cat_id=2&prod_id=23&t=eng/prod. Por lo tanto, la absorción de Tot'hema ocurre a nivel gastrointestinal.

55 En el estado de la técnica son conocidos productos que comprenden sales de hierro y están hechos disponibles en forma de tabletas masticables. Ejemplos de este tipo de productos son "Chewable Multivitamins for kids" (Bayer – "Penta-Vite" , tal y como se anuncia en Junio de 2012 en Internet y registrado en la base de datos Mintel GNPD con n° de acceso 1827458), "Fresh & Fruity Multivitamins" (Pfizer –"Centrum", tal y como se anuncia en Diciembre de 2012 en Internet y registrado en la base de datos Mintel GNPD n° 1944952 o "Multivitamin Fruit & Vegies" (Sanofi-Aventis – "Cenovis Kids Vita Tingles", tal y como se anuncia en Mayo de 2013 en Internet y registrado en la base de datos Mintel GNPD con n° de acceso 2078218. En cuanto a estas formulaciones, debería considerarse que una tableta masticable es una forma farmacéutica para la administración oral, es decir, gastrointestinal. La tableta masticable, además del hecho de que puede tragarse directamente como un comprimido clásico, puede ingerirse fácilmente sin agua por el paciente, en particular por niños o pacientes geriátricos, sin tener que tragar el comprimido entero. Por lo tanto, la tableta masticable, en ausencia de otras indicaciones específicas, no produce necesariamente una absorción intrabucal. Sobre todo, en ausencia de indicaciones específicas, la tableta masticable no puede producir una absorción transmucosal definitiva o repetible en el aparato bucal.

Debería señalarse que lo mismo se aplica para un chicle tal y como se considera en US 4058621 discutido anteriormente. Esto ocurre porque el chicle estimula la salivación, lo cual aumenta el tragar y por lo tanto -de nuevo en ausencia de indicaciones específicas- determina la absorción gastrointestinal del ingrediente activo liberado por la formulación.

US 2003/082107 hace referencia a formulaciones intrabucales propuestas para una mayor cantidad de ingredientes activos de clases químicas y farmacológicas completamente diferentes. Mientras menciona, entre éstas, también el sulfato ferroso, este último no está indicado por US 2003/082107 como antianémico, sino más bien como un antídoto, es decir, con el fin de contrarrestar envenenamientos. US 2003/082107 también carece de cualquier dato (in vitro o in vivo) en cuanto a la efectividad de la administración intrabucal para cualquier ingrediente activo concreto. Mucho menos US 2003/082107 no explora cómo la administración intrabucal podría influir en la relación entre el efecto farmacológico buscado y los efectos secundarios para un determinado ingrediente activo.

El resumen tal y como se ha mencionado anteriormente, por lo tanto, muestra que la administración intrabucal de hierro bivalente para objetivos antianémicos ni se había descrito ni considerado en el estado de la técnica. Mucho menos habían dosis adaptadas conocidas ni para producir un efecto farmacológico apreciable ni mucho menos para reducir los efectos secundarios respecto de la administración gastrointestinal.

En su lugar, estudios in vitro e in vivo realizados por primera vez por los inventores de la presente aplicación han mostrado ahora que la absorción de compuestos de hierro bivalente mediante las mucosas de la boca (es decir, la llamada administración intrabucal), particularmente mucosas sublinguales, no sólo es efectivo a un nivel fisiológico, sino también esta administración sublingual es incluso más efectiva que la clásica absorción gastrointestinal, que para un aumento igual de saturación de transferrina, en su lugar es más susceptible de la aparición de toxicidad correlacionada con hierro libre. Por lo tanto, en vista de este descubrimiento y con el objetivo de conseguir el objetivo citado anteriormente -y objetos adicionales que resultan aparentes a continuación- la presente invención, en un ejemplo de realización no exclusivo suyo, provee compuestos de hierro bivalente para su uso en la terapia de hiposideremia mediante administración a través de la absorción sublingual en un paciente, en la que la administración ocurre con la indicación al paciente de que evite tragar la formulación que contiene el compuesto de hierro bivalente y/o saliva durante un periodo de tiempo de al menos 30 segundos después de colocar la formulación que contiene el compuesto de hierro bivalente en la cavidad intrabucal, dicho uso proveyendo la administración de hierro bivalente en dosis comprendidas en un intervalo entre 1-90 mg de hierro bivalente por día para un paciente humano con el fin de reducir, para un aumento igual en saturación de transferrina, la aparición de hierro libre no unido a transferrina respecto de la administración gastrointestinal.

En otro ejemplo de realización no exclusivo, la presente invención provee formulaciones de hierro bivalente con absorción sublingual en las que el compuesto de hierro bivalente está constituido preferiblemente por una sal o un complejo de hierro bivalente que es soluble a valores pH farmacéuticamente aceptables para la administración a través de absorción intrabucal, dicha formulación estando preestablecida en dosis individuales comprendidas en un intervalo que oscila entre 0,5 y 30 mg de hierro bivalente para el uso en la terapia de hiposideremia en un paciente, en cuya terapia la administración ocurre con la indicación de que el paciente evite tragar la formulación que contiene el compuesto de hierro bivalente y/o saliva durante un periodo de tiempo de al menos 30 segundos después de colocar la formulación que contiene el compuesto de hierro bivalente en la cavidad intrabucal, con el fin de reducir, para un aumento igual de saturación de transferrina, la aparición de hierro libre no unido a transferrina respecto de la administración gastrointestinal.

Esto se hace porque, como resultará aparente a continuación, los inventores de la presente aplicación han encontrado que la administración a través de la absorción sublingual de un compuesto de hierro bivalente según la presente invención permite obtener en el paciente un aumento de la saturación de transferrina que es comparable a la producida por la administración gastrointestinal (i) a una dosis que es reducida por al menos 50%, y (ii) con la aparición de hierro libre no unido a transferrina que se reduce al menos en un 75% respecto de la administración gastrointestinal.

Dentro del ámbito del ejemplo de realización descrito anteriormente, el uso en la terapia de los estados más graves de hiposideremia, tal como la mala absorción de hierro debido a enfermedad celíaca o enfermedades inflamatorias intestinales crónicas o anemia sideropénica crónica debido a pérdidas de sangre, ocurre por administración a través de absorción sublingual en un paciente, dicho uso proveyendo la administración de hierro bivalente en dosis comprendidas en un intervalo entre 10 y 90 mg de hierro bivalente por día para un paciente humano, preferiblemente 30 a 90 mg de hierro bivalente por día para un paciente humano, más preferiblemente 40 a 90 mg de hierro bivalente por día para un paciente humano, incluso más preferiblemente 45 a 90 mg de hierro bivalente por día para un paciente humano. Las dosis citadas anteriormente son inferiores a las dosis (con administración gastrointestinal) normalmente prescritas para los estados de hiposideremia grave citados anteriormente y por lo tanto la provisión de estas dosis reducidas es en sí misma un objeto de la presente invención. Además, según otro aspecto de la presente invención, estas dosis son utilizadas preferiblemente para reducir, para un aumento igual de saturación de transferrina, la aparición de hierro libre no unido a transferrina respecto a la administración gastrointestinal.

En otro ejemplo de realización, la presente invención provee compuestos de hierro bivalente para el uso en la terapia de estados anémicos recurrentes, que han sido tratados previamente con terapia gastrointestinal con compuestos de hierro bivalente o trivalente o han sido tratados previamente con terapia parenteral con compuestos de

hierro trivalente, dicho uso proveyendo la administración a través de la absorción sublingual del compuesto de hierro bivalente al paciente.

En otro ejemplo de realización, la presente invención provee una composición médica antihiposiderémica con liberación para absorción sublingual que comprende hierro bivalente para el uso en terapia con dosis comprendidas en un intervalo entre 1-90 mg de hierro bivalente por día para un paciente humano, preferiblemente 1 a 60 mg de hierro bivalente por día para un paciente humano, más preferiblemente de 4 a 40 mg de hierro bivalente por día para un paciente humano, incluso más preferiblemente de 5 a 30 mg de hierro bivalente por día para un paciente humano.

Todos los intervalos de dosis descritos en la presente aplicación se aplican a un paciente adulto humano; sin embargo, la persona experimentada en la técnica, sobre la base de las indicaciones dadas aquí, puede adaptar las dosis utilizadas en la práctica a los requisitos de niños y/o la gravedad del caso, seleccionando según las circunstancias valores que están más cerca al límite inferior o superior de los intervalos indicados.

Preferiblemente, dicha composición medicinal antihiposiderémica basada en hierro bivalente para absorción sublingual está preestablecida en dosis individuales comprendidas en un intervalo de 0,5 a 30 mg de hierro bivalente, preferiblemente de 3 a 20 mg de hierro bivalente, más preferiblemente de 3 a 10 mg de hierro bivalente. Otros ejemplos de realización y variaciones preferidas suyas se describen a continuación

Descripción de las figuras

La Figura 1 es una vista esquemática de la célula Franz tal y como se usa en los experimentos in vitro descritos aquí.

La Figura 2 muestra tablas de permeación de soluciones de ascorbato Fe⁺⁺ con y sin ácido ascórbico obtenido en la célula Franz. El eje vertical traza el hierro bivalente permeado (en microgramos por centímetro cuadrado de membrana), mientras que el eje horizontal traza el tiempo (en horas).

La curva grabada con 50 mg/ml de ascorbato de hierro bivalente y en la presencia de ácido ascórbico alcanza un valor superior a 150 microgramos/cm² tras 3 horas y un valor de aproximadamente 200 microgramos/cm² tras 4 horas (véase los cuadrados azul pálido).

La curva grabada con 350 mg/ml de ascorbato de hierro bivalente y en la presencia de ácido ascórbico alcanza un valor justo debajo de 150 microgramos/cm² tras 3 horas y un valor de aproximadamente 200 microgramos/cm² tras 4 horas (véase cuadrados púrpura).

La curva grabada con 400 mg/ml de ascorbato de hierro bivalente y en la ausencia de ácido ascórbico alcanza un valor justo encima de 100 microgramos/cm² tras 3 horas y un valor de aproximadamente 150 microgramos/cm² tras 6 horas (véase los rombos púrpura).

La curva grabada con 600 mg/ml de ascorbato de hierro bivalente y en ausencia de ácido ascórbico alcanza un valor justo encima de 100 microgramos/cm² tras 3 horas y un valor de aproximadamente 125 microgramos/cm² tras 6 horas (véase cuadrados rojos).

La curva grabada con 1000 mg/ml de ascorbato de hierro bivalente y en la ausencia de ácido ascórbico alcanza un valor de aproximadamente 50 microgramos/cm² tras 3 horas y un valor de aproximadamente 100 microgramos/cm² tras 5 horas (véase triángulos verdes).

La Figura 3 es una tabla de permeación de la solución de citrato férrico (Fe⁺⁺⁺) obtenida en la célula Franz. El eje vertical traza el hierro trivalente permeado (en microgramos por centímetro cuadrado de membrana), mientras que el eje horizontal traza el tiempo (en horas). Tras 4 horas, un poco menos de 11 microgramos de hierro trivalente por cm² se han permeado.

La Figura 4 muestra la saturación de transferrina (como un porcentaje, en el eje vertical a la izquierda) y hierro libre no unido a transferrina (NTBI) (en micromoles/litro en el eje vertical a la derecha) en el tiempo (minutos) tras la administración sublingual de 30 mg de hierro bivalente según la presente invención.

La Figura 5 traza la saturación de transferrina (como un porcentaje, en el eje vertical a la derecha) y hierro libre no unido a transferrina (NTBI) en micromoles/litro en el eje vertical a la izquierda en el tiempo (horas) tras la administración oral (gastrointestinal) de 100 mg de hierro bivalente según Dresow *et al.*, *Biometals* (2008), 21, 273-276.

Descripción detallada de la invención

Tal y como se muestra en el resumen, los inventores de la presente aplicación han encontrado sorprendentemente que el objetivo y los objetos mencionados de la invención se consiguen proveyendo nuevas formulaciones para la absorción sublingual de compuestos de hierro bivalente.

5 La administración sublingual según la presente invención ocurre por administración de una formulación adaptada aplicada en la cavidad oral, preferiblemente bajo la lengua del paciente, con una indicación al paciente de que evite tragar la formulación que contiene el compuesto de hierro bivalente y/o saliva por un periodo de tiempo de al menos 30 segundos, preferiblemente al menos un minuto, más preferiblemente al menos dos minutos, incluso más preferiblemente al menos cuatro minutos después de colocar la formulación que contiene el compuesto de hierro bivalente en la cavidad intrabucal, preferiblemente bajo la lengua.

10 Los compuestos de hierro bivalente que pueden ser utilizados para los objetivos de la presente invención se entiende que son todos compuestos, incluyendo sales y complejos, con aniones farmacéuticamente aceptables de hierro bivalente que son solubles en el pH fisiológico del lugar de administración, es decir, en el pH intrabucal de un paciente humano, o a valores de pH que pueden ser tolerados en el lugar de administración intrabucal, tal como por ejemplo pH 2.0-8.0, preferiblemente pH 2-0-6.5, más preferiblemente pH 2.5-4.5. Ejemplos preferidos pero no exclusivos de compuestos de hierro bivalente son por lo tanto sales y complejos de hierro bivalente ya utilizados actualmente en la terapia oral clásica, incluyendo por ejemplo el grupo consistente en sulfato ferroso, citrato ferroso, ascorbato ferroso, fumarato ferroso, glicinato ferroso, gluconato ferroso y otros. Entre los compuestos bivalentes considerados por la presente invención se da preferencia al ascorbato Fe⁺⁺.

20 La expresión "formulaciones intrabucales" se entiende que hace referencia a todas las formulaciones preestablecidas e indicadas para liberar el ingrediente activo para permitir su absorción a través de la mucosa intrabucal, preferiblemente a través de la mucosa sublingual, tal como, meramente a modo de ejemplo: comprimidos intrabucales, comprimidos sublinguales, las llamadas tiras medicinales orales (es decir, películas intrabucales o sublinguales), las llamadas obleas (es decir, elementos planos intrabucales o sublinguales), material granulado o en polvo, sprays, espumas, geles o pasta intrabucal. Preferiblemente, los comprimidos, las tiras (películas) y obleas (elementos planos) están preparados en forma de película.

25 "Forma de película" significa que los comprimidos, películas o elementos planos según la invención, a diferencia por ejemplo de los comprimidos tradicionales, están caracterizados por un grosor reducido y preferiblemente son flexibles. Además, están preferiblemente preestablecidos para adaptarse, tras absorber humedad, a la mucosa oral, tal como por ejemplo el paladar o la región sublingual o gingival. El grosor total de las formas de película (antes de su aplicación) tiene preferiblemente de 0,05 a 3 mm, más preferiblemente de 0,1 a 1 mm, e incluso más preferiblemente de 0,1 a 0,5 mm. Las formas de película pueden tener una forma redonda, oval, triangular, cuadrangular o multiangular. Su área tiene preferiblemente de 0,5 a 20 cm², preferiblemente de 1 a 10 cm².

30 Además, las formas de película (pero no solamente éstas) pueden tener características mucoadhesivas para permitir la absorción correcta en la región sublingual o del paladar y pueden liberar el hierro bivalente completamente con tiempos que pueden variar de unos pocos segundos a unos pocos minutos. Preferiblemente, las formulaciones sólidas según la presente invención están caracterizadas por el hecho de que se descomponen rápidamente en ambientes acuosos, preferiblemente en saliva, preferiblemente dentro de los 10 segundos a 5 minutos, más preferiblemente dentro de 30 segundos a 3 minutos, incluso más preferiblemente de 1 a 2 minutos, liberando la totalidad del compuesto de hierro bivalente. Es ventajoso que las formas de película a ser aplicadas/adheridas al paladar o a la región sublingual, que pueden comprender tanto comprimidos de descomposición rápida (llamados comprimidos "de derretido rápido") y películas o tiras con liberación inmediata o pospuesta, puedan administrarse de una manera simple, discreta y segura sin mayor adición de líquidos (tal y como ocurre en su lugar para los comprimidos a ser tragados), consiguiendo de este modo un excelente cumplimiento del paciente.

40 En vista de las características de absorción a través de las mucosas bucales de los compuestos de hierro bivalente descubiertos por los inventores de la presente aplicación, se cree de hecho que las formulaciones de hierro bivalente citadas anteriormente son adecuadas para asegurar una absorción sublingual de compuestos de hierro bivalentes que es repetible, regular en su cantidad y tiempo requerido sin recurrir a elevadas dosis.

45 La elevada absorción de los compuestos de hierro II a nivel intrabucal, más preferiblemente a nivel sublingual, hace posible de este modo proveer nuevas composiciones medicinales siderémicas con liberación para la absorción intrabucal, preferiblemente absorción sublingual, comprendiendo hierro bivalente, que se prestan a la terapia de deficiencias patológicas de hierro y/o hemoglobina con varios grados de gravedad.

50 En algunos casos, se determina la hiposideremia por una deficiencia de hierro, tal como anemia asociada con pérdida de sangre aguda o crónica, embarazo, parto, crecimiento infantil, desarrollo psicomotriz, hemorragias uterinas graves, menstruaciones, hemoptisis recurrente crónica, infecciones parasitarias, enfermedades renales crónicas y diálisis, procedimientos quirúrgicos o traumas agudos, ingestión crónica de alcohol o esteroides, ingestión crónica de NSA (agentes antiinflamatorios no esteroideos) o ingestión crónica de agentes estimuladores de eritropoyesis. En otros casos, la hiposideremia puede ser una anemia asociada con otras enfermedades, tales como artritis reumatoide, cáncer, leucemia de Hodgkin, leucemia no de Hodgkin, quimioterapia anticáncer, inflamación intestinal (IBD), colitis ulcerosa, tiroiditis, hepatitis, lupus eritematoso sistémico, polimialgia reumática, escleroderma, enfermedades del tejido conjuntivo, síndrome de Sjogren, insuficiencia cardiaca congestiva/cardiomiopatía, o anemia idiopática geriátrica. En otros casos también, la hiposideremia puede deberse a desórdenes en la absorción de hierro, tal como por ejemplo

anemias asociadas con la enfermedad de Crohn, cirugía gástrica, ingestiones de drogas que inhiben la absorción de hierro o ingestión crónica de calcio.

5 Las composiciones medicinales antihiposiderémicas según la presente invención están indicadas preferiblemente para su administración mediante absorción sublingual de hierro bivalente con dosis comprendidas en un intervalo de 1 a 90 mg de hierro bivalente por día para un paciente humano, preferiblemente de 1 a 60 mg de hierro bivalente por día para un paciente humano, más preferiblemente 4 a 40 mg de hierro bivalente por día para un paciente humano, incluso más preferiblemente 5 a 30 mg de hierro bivalente por día para un paciente humano, con el objetivo de restaurar niveles biológicos en el paciente afectado por hiposideremia, con el fin de reducir, para un aumento igual de la saturación de transferrina, la aparición de hierro libre no unido a transferrina respecto a la administración gastrointestinal.

15 Según la presente invención, las dosis citadas anteriormente pueden modificarse preferiblemente en casos graves de hiposideremia, tal como (i) la mala absorción de hierro debido a enfermedad celíaca o enfermedades inflamatorias intestinales crónicas o (ii) de anemia sideropénica crónica debido a pérdidas de sangre. La anemia sideropénica crónica debida a pérdida de sangre está relacionada con los siguientes fenómenos:

- 20 - pérdida excesiva de sangre durante los ciclos menstruales. Además, en mujeres en edad fértil, otra necesidad está constituida por el embarazo y el puerperio.
- 25 - pérdidas de sangre a nivel del tracto digestivo. Normalmente, menos de 1 ml de sangre al día se pierde por esta vía, pero algunas condiciones patológicas conllevan pérdidas diarias de 10-20 ml o más. En países occidentales las causas más comunes de estas pérdidas son, por orden de importancia, hemorroides, úlcera péptica, uso crónico de ácido acetil salicílico y otros tipos de AINE, hernia de hiato, divertículos colónica y tumores intestinales. En países en vías de desarrollo la causa principal está constituida por parasitosis intestinales.

30 En casos graves de hiposideremia (i) y (ii) las dosis están preferiblemente comprendidas en un intervalo de 10 a 90 mg de hierro bivalente por día para un paciente humano, preferiblemente 30 a 90 mg de hierro bivalente por día para un paciente humano, más preferiblemente 40 a 90 mg de hierro bivalente por día para un paciente humano, incluso más preferiblemente 45 a 90 mg de hierro bivalente por día para un paciente humano. Se da particular preferencia a un intervalo que oscila de 45 a 65 mg de hierro bivalente por día para un paciente humano. Debería señalarse que la provisión de dosis como las anteriores para trastornos graves es nueva y emana de una mayor eficiencia de las composiciones descritas aquí para saturar la transferrina.

35 En vista de las capacidades de las nuevas composiciones descritas aquí, las composiciones medicinales antihiposiderémicas según la presente invención están indicadas también en la terapia de estados anémicos recurrentes tratados previamente con terapia gastrointestinal con compuestos de hierro bivalente o trivalente, o tratados previamente con terapia parenteral con compuestos de hierro trivalente. En estos casos, las dosis pueden ser reducidas respecto de la terapia previa. La terapia de estados anémicos recurrentes puede ocurrir preferiblemente a dosis comprendidas en un intervalo de 1 a 90 mg de hierro bivalente por día para un paciente humano, preferiblemente 1 a 60 mg de hierro bivalente por día para un paciente humano, más preferiblemente de 4 a 40 mg de hierro bivalente por día para un paciente humano, incluso más preferiblemente de 5 a 30 mg de hierro bivalente por día para un paciente humano, con el objetivo de restaurar niveles biológicos en el paciente afectado por estados anémicos recurrentes.

40 En casos graves de anemia recurrente causada por (i) mala absorción de hierro debido a enfermedad celíaca o enfermedades inflamatorias intestinales crónicas o (ii) anemia sideropénica crónica debida a pérdidas de sangre, las dosis aplicadas son generalmente mayores, preferiblemente comprendidas en un intervalo de 10 a 90 mg de hierro bivalente por día para un paciente humano, preferiblemente de 30 a 90 mg de hierro bivalente por día para un paciente humano, más preferiblemente de 40 a 90 mg de hierro bivalente por día para un paciente humano, incluso más preferiblemente 45 a 90 mg de hierro bivalente por día para un paciente humano. De nuevo dentro del ámbito de la terapia sublingual, en los casos (i) y (ii), se da particular preferencia a una dosis comprendida en un intervalo de 45 a 65 mg de hierro bivalente por día para un paciente humano.

55 Las dosis citadas anteriormente emanan de un estudio realizado por los inventores de la presente aplicación y destinado a evaluar la absorción intrabucal/sublingual de hierro bivalente. Sorprendentemente, se ha descubierto que los compuestos de hierro bivalente testados, colocados en contacto con epitelio esofágico de cerdo (un modelo reconocido científicamente para el estudio in vitro de absorción a través del tejido mucoso intrabucal y/o sublingual), fueron capaces de penetrar a través del epitelio, demostrando así que podían ser absorbidos. Por el contrario, el complejo de óxido hidróxido de hierro con maltodextrinas ya utilizado en la terapia oral tradicional, colocada en las mismas condiciones operativas, no es absorbido. Para el citrato Fe^{+++} , en su lugar, la absorción permanece inferior y es apreciable sólo a valores pH muy bajos. Según un ejemplo de realización preferido, las formulaciones antihiposiderémicas con absorción intrabucal, preferiblemente con absorción sublingual, descubiertas por los inventores pueden ser preparadas incluyendo excipientes tamponadores y/ o excipientes reductores, con el objetivo de asegurar la solubilidad de los compuestos bivalentes administrados, preferiblemente en la región sublingual. De esta manera no es

necesario administrar elevadas dosis de medicamento para apreciar una absorción efectiva suya, a diferencia de lo que puede ocurrir con la terapia oral clásica.

5 En particular, variando algunos parámetros operativos, tales como la concentración de la sal de hierro en la solución siendo considerada, el pH de la solución misma, etc., se ha señalado que en los estudios in vitro realizados por los inventores, en el modelo experimental usado, la concentración parecería influenciar la absorción sublingual de hierro bivalente en algunos casos en una manera inversamente proporcional, mientras que el pH de la solución siendo considerada, preferiblemente mantenido mediante la presencia de agentes tamponadores y/o la presencia de agentes reductores (antioxidantes), influencia sobre todo la estabilidad del hierro ferroso.

10 Para las sales de hierro trivalente hay en su lugar una absorción intrabucal, preferiblemente absorción sublingual, en el modelo in vitro sólo si el pH de la solución que las contiene es distintivamente inferior a 2,0, preferiblemente inferior a 1,5, presumiblemente porque el Fe^{+++} está en cantidades apreciables en una forma catiónica soluble sólo por debajo de este umbral de pH. Exclusivamente en estas condiciones extremas de pH, la absorción de sales de trivalente es apreciable. También debería considerarse que dichas condiciones extremas de pH tendrían que mantenerse, en una administración intrabucal hipotética de sales de hierro (Fe^{+++}), durante todo el periodo de tiempo de absorción, lo cual haría necesario incluir en la formulación intrabucal un sistema tamponador con una capacidad tamponadora suficiente para asegurar el pH distintivamente menor de 2,0, preferiblemente menor de 1,5, en la cavidad bucal a pesar de la salivación (el pH de la saliva humana está entre 6,5 y 6,9 y puede subir hasta 7,2 tras la estimulación de la secreción).

25 Mientras que en su lugar para complejos de Fe^{+++} soluble en todos los valores pH comprendidos entre 1,5 y 10, tal como por ejemplo polimaltosa férrica, se ha descubierto en su lugar que el peso molecular excesivamente elevado inhibe el paso a través de la mucosa bucal, como se representa en el modelo experimental usado.

30 Viceversa, los compuestos Fe^{++} usados en las formulaciones según la presente invención, particularmente las sales/complejos ferrosos preferidos por la invención, son compuestos en los que el hierro está en su forma iónica, que es soluble prácticamente a todos los valores pH comprendidos entre 2.0 y 8.0 y por lo tanto pueden ser formulados y absorbidos más fácilmente por la vía sublingual.

35 Los inventores creen que de este modo, la administración intrabucal permite evitar los efectos secundarios debidos al contacto del hierro bivalente con la mucosa gástrica; además, usando dosis diarias relativamente bajas, que pueden ser administradas preferiblemente mediante dosis únicas reducidas de hierro bivalente en el contexto de la terapia antihiposiderémica, se evitan picos de absorción elevada, con lo que la toxicidad debida a la saturación de transferrina circulante está a menudo correlacionada. Debería señalarse que el hierro bivalente, una vez absorbido a través de la vía sublingual, rápidamente hace contacto con las proteínas sanguíneas, incluyendo ceruloplasmina o ferroxidasa (Osaki, S., Kinetic Studies of Ferrous Ion Oxidation with Crystalline Human Ferroxidase (Ceruloplasmin). J. Biol. Chem, 241, 5053 (1966); Osaki, S., Johnson, D.A., and Iden, E., J. Biol. Chem, 241, 2746 (1966)), siendo oxidados inmediatamente a hierro trivalente (Fe^{+++}), que es capturado por la transferrina y transportado a los lugares de uso o a depósitos.

40 Los estudios clínicos realizados por los inventores de la presente aplicación han demostrado de hecho que la administración sublingual de hierro bivalente según la presente invención permite conseguir un aumento apropiado del porcentaje de saturación de transferrina (comparable al obtenido a través de la vía gastrointestinal), usando dosis reducidas (por ejemplo dosis reducidas en al menos un 50%, preferiblemente al menos 60%, respecto de la administración oral clásica del mismo compuesto de hierro bivalente), consiguiendo, por ejemplo dos horas después de la administración, sustancialmente un aumento igual de la saturación acompañada al mismo tiempo por una reducción del riesgo correlacionado (el hierro libre no unido a transferrina es reducido en al menos un 75%, preferiblemente al menos un 80%, más preferiblemente al menos 90%, respecto de la administración oral clásica del mismo compuesto de hierro bivalente), mejorando significativamente de este modo la ratio riesgo/beneficio relacionada con la terapia de hiposideremia.

45 Además, en el campo de la administración intrabucal, preferiblemente administración sublingual, es posible administrar el hierro bivalente preferiblemente al pH óptimo para la absorción con la adición de sistemas tamponadores adaptados. Esto puede ocurrir incluyendo en la formulación sistemas tamponadores farmacológicamente aceptables en una cantidad adecuada para obtener un pH de entre 2.0 y 6.5, preferiblemente entre 2.5 y 4.5, en la cavidad oral del paciente durante el paso inicial tras la colocación de la formulación en la cavidad oral, preferiblemente durante 10 segundos a 5 minutos, más preferiblemente 15 segundos a 3 minutos, incluso más preferiblemente 20 segundos a 2 minutos.

60 Para permitir a las características descritas anteriormente estar presentes en las formulaciones según la presente invención, formulaciones con absorción sublingual son obtenidas que están preestablecidas en dosis individuales oscilando entre 0.5 a 30 mg de hierro bivalente, preferiblemente oscilando entre 3 y 20 mg de hierro bivalente, más preferiblemente oscilando entre 3 y 10 mg de hierro bivalente para uso en terapia de hiposideremia en un paciente.

Además del compuesto de hierro bivalente, las formulaciones según la presente invención pueden comprender también ingredientes activos adicionales, tales como por ejemplo ácido fólico.

La invención está descrita con mayor detalle a continuación con intención no limitadora en los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

La absorción sublingual de compuestos Fe⁺⁺ fue evaluada mediante experimentos de permeación in vitro utilizando la célula Franz ejemplificada en la Figura 1. Se utilizó epitelio esofágico de cerdo como membrana. Este modelo experimental está reconocido como válido y fiable en la evaluación de la absorción sublingual de medicamentos (I. Díaz del Consuelo, G.P. Pizzolato, F. Falsom, R.H. Guy, and Y. Jacques, Evaluation of pig esophageal mucosa as a permeability barrier model for buccosal tissue. J. Pharm. Sci. 94: 2777-88 (2005); I. Díaz del Consuelo, Y. Jacques, G.P. Pizzolato, R.H. Guy, and F. Falsom: Comparison of the lipid composition of porcine buccal and esophageal permeability barriers. Arch. Oral Biol. 50: 981-7 (2005); I. Díaz del Consuelo, F. Folsom, R.H. Guy, and Y. Jacques: Transport of fentanyl through pig buccal and esophageal epithelia in vitro: influence of concentration and vehicle pH. Pharm. Res. 22: 1525-9 (2005)). La preparación de la membrana ocurrió siguiendo el método descrito aquí. Los esófagos fueron sacados de los animales dentro de una hora después del sacrificio. La mucosa fue separada del tejido muscular con una lanceta. Para separar el epitelio, la mucosa fue inmersa en agua destilada a 60°C durante 2 minutos y entonces el epitelio fue quitado del tejido subyacente con la ayuda de una espátula. Los tejidos preparados de este modo se almacenaron a -20°C hasta el momento de su uso, cuando fueron descongelados a temperatura ambiente antes de ser montados en las células de difusión vertical del tipo Franz, una vista esquemática de las cuales se muestran en la Figura 1. El epitelio esofágico fue colocado en un filtro de celulosa regenerada (diámetro de poro 0.45 µm) con el lado luminal cara arriba, y montado entre los compartimentos dador y receptor de las células Franz. El filtro sólo actúa como soporte y no interfiere con la permeación de los ingredientes activos. La superficie expuesta fue 0.6 cm². El compartimento receptor fue llenado con aproximadamente con 4 ml de solución fisiológica (0.9% NaCl w/v) y mantenido bajo agitación magnética constante durante toda la duración del experimento. Todo el sistema fue controlado por termostato a 37°C. El muestreo del compartimento receptor fue realizado extrayendo 200 µl de solución receptora, que fueron sustituidos inmediatamente con un volumen igual de solución fisiológica fresca. Las muestras fueron tomadas a intervalos del tiempo preestablecidos, específicamente a 0, 1, 2, 3, 4, 5 y 6 horas.

Ejemplo 2

Soluciones de ascorbato Fe⁺⁺ a diferentes concentraciones, con y sin la adición de ácido ascórbico, fueron preparadas y medidas en la célula Franz según el ejemplo 1:

- 400 mg/ml de solución.

4 g de polvo fueron suspendidos en 10 ml de solución fisiológica y dejados bajo agitación durante 15 minutos, entonces la solución fue filtrada con filtros de celulosa regenerada (diámetro de poro 0.45 µm). La concentración de ascorbato Fe⁺⁺ fue encontrada como igual a 397.92±25.78 mg/ml. El pH fue igual a 4.4

- 600 mg/ml de solución

6 g de polvo fueron suspendidos en 10 ml de solución fisiológica. La suspensión fue dejada bajo agitación magnética durante 25 minutos y luego filtrada con filtros de celulosa regenerada (diámetro de poro 0.45 µm). La concentración de ascorbato Fe⁺⁺ fue encontrada como igual a 638.84 mg/ml. El pH fue igual a 4.4

- 1000 mg/ml de solución

7 g de polvo fueron suspendidos en 6 ml de solución fisiológica. La suspensión fue dejada bajo agitación magnética durante una hora; al final fue filtrada con filtros de celulosa regenerada (diámetro de poro 0.45 µm). La concentración de ascorbato Fe⁺⁺ que correspondió a la solubilidad se encontró como 984.72±74.47 mg/ml. El pH fue igual a 4.4.

- 50 mg/ml de solución con adición de ácido ascórbico, pH 2.6

250 mg/ml de ascorbato Fe⁺⁺ fueron disueltos en 5 ml de solución fisiológica. Un exceso de ácido ascórbico (2 g) se añadió a la solución. La suspensión se dejó bajo agitación magnética durante 30 minutos y tras la filtración a través de filtros de celulosa regenerada (diámetro de poro 0.45 µm) se utilizó tal como estaba. El pH de la solución fue 2.6.

- 350 mg/ml de solución con adición de ácido ascórbico.

1.05 g de ascorbato Fe⁺⁺ fueron disueltos en 3 ml de solución fisiológica. La solución recibió la adición de un exceso de ácido ascórbico (525 mg) y el pH de la solución se devolvió al valor inicial de 4.4 con NaOH 5 N. La concentración de la solución se encontró en 350.89 mg/ml.

5 Estas soluciones, sujetas a tests de absorción mediante células de difusión según el ejemplo produjeron los datos dados en la Figura 2.

Ejemplo 3

10 El complejo de FeOOH con una maltodextrina (Fe⁺⁺⁺- polimaltosa con peso molecular de 300,000 Da), medido en la célula Franz como en el ejemplo 1, se utilizó como Fe⁺⁺⁺. 4g de polvo fueron suspendidos en 10 ml de solución fisiológica. La suspensión se dejó bajo agitación magnética durante 15 horas, al final de las cuales fue filtrada con filtros de celulosa regenerada (diámetro de poro 0.45 µm). La concentración de polimaltosa Fe⁺⁺⁺ que correspondió a solubilidad se encontró en 270.23±14.47 mg/ml. Al utilizar el diseño experimental según el ejemplo 1, la polimaltosa férrica no rindió ningún nivel de permeación, demostrando que a pesar de su solubilidad no es biodisponible si se administra a través de la vía sublingual.

Ejemplo 4

20 Otro compuesto de Fe⁺⁺⁺ utilizado en los test de absorción como el ejemplo 1 fue citrato férrico. Un exceso de polvo fue suspendido en 10 ml de solución fisiológica. La suspensión se dejó bajo agitación magnética durante 15 horas, al final de las cuales fue filtrada con filtros de celulosa regenerada (diámetro de poro 0.45 µm). La concentración de citrato Fe⁺⁺⁺ que correspondió a solubilidad se encontró en 280 mg/ml. El pH de la solución fue 1.2. La tabla de absorción se muestra en la Figura 3.

25 La absorción de Fe⁺⁺⁺ ocurre exclusivamente a valores pH menores de 2; a valores de pH mayores, el Fe⁺⁺⁺ ya no está disponible porque se precipita.

Ejemplo 5

30 - Comprimidos sublinguales:

35 36.35 kg de ascorbato de hierro (=a 5 kg de Fe⁺⁺), 60.00 kg de maltodextrina, 20.00 kg de ácido ascórbico fueron añadidos en una mezcladora cónica. Tras 15 minutos de mezclado, 1.50 kg de estearato de magnesio, 25 kg de polivinilpirrolidona y 3 kg de fragancia de limón se añadieron en secuencia. Tras otros 15 minutos de mezclado, el polvo fue comprimido con un punzón combado con un diámetro de 7.0 mm, obteniendo comprimidos con un peso medio de 145.85 mg (igual a 5 mg de Fe⁺⁺ por comprimido).

40 - Polvo sublingual:

45 36.35 kg de ascorbato de hierro (igual a 5 kg de Fe⁺⁺), 60.00 kg de maltodextrina, 20.00 kg de ácido ascórbico se añadieron en una mezcladora cónica. Tras 15 minutos de mezclado, 47.39 kg de fructosa y 3 kg de fragancia de limón se añadieron en secuencia. Tras otros 15 minutos de mezclado, el polvo es dividido en sobres conteniendo 40.75 mg (igual a 5 mg de Fe⁺⁺ por sobre).

Ejemplo 6

50 Polvo sublingual alternativo (contenido de un sobre con mezcla de polvo):
Ascorbato Fe(II) 40 mg (igual a 5 mg de Fe⁺⁺); fructosa 60 mg; ácido ascórbico 10 mg; fragancia de limón 5 mg.

Ejemplo 7

55 Administración sublingual de 30 mg de Fe²⁺ como ascorbato Fe²⁺.

60 Con el fin de explorar la biodisponibilidad in vivo de las nuevas composiciones según la presente invención, se realizó un estudio clínico aleatorizado en pacientes voluntarios sanos (n=2), a quienes una dosis diaria de 30 mg de Fe²⁺ fue administrada en forma de las composiciones descritas aquí (6 sobres conteniendo 40 mg Fe²⁺ ascorbato según el ejemplo 6 citado anteriormente).

65 Más particularmente, los pacientes participando en el estudio clínico (voluntarios masculinos sanos; edad 18-55 años; índice de masa corporal entre 18.5 y 30 kg/m² recibieron mientras ayunaban una cantidad de 30 mg de Fe²⁺ en formulación sublingual, dividido en 6 sobres, tomados inmediatamente uno tras el otro con la indicación de evitar tragar la formulación y/o salivar durante al menos 4 minutos.

ES 2 659 830 T3

Los participantes fueron hospitalizados durante dos días antes de la administración hasta el día siguiente y estuvieron bajo observación médica.

5 Se tomaron muestras de sangre 24 y 22 horas antes de la administración así como durante la administración (tiempo 0.0) y subsiguientemente en tiempos 0.033 (2 minutos), 0.10 (6 minutos); 0.20 (12 minutos); 0.33 (20 minutos); 0.50 (30 minutos); 0.75 (45 minutos); 1.00 (60 minutos); 1.25 (1 hora y 15 minutos); 1.50 (1 hora y 30 minutos); 1.75 (1 hora y 45 minutos) y 2.00 (2 horas).

10 Las muestras fueron entonces analizadas respecto de la tendencia de concentraciones (medias) de varios indicadores en el tiempo.

Valores detectados:

15 Hierro total medido en microgramos/dl (ICP-MS)
Hierro libre por ultra filtrado medido en micromoles/l (=NTBI) (ICP-MS)
Capacidad total de fijación de hierro (TIBC) medida en microgramos/dl (separación de columna, analizador Vitros)

20 Saturación de transferrina (PTS) medida en %
Hierro en suero (SI), medido en microgramos/dl, método colorimétrico (analizador Vitros)

Resultados:

Desarrollo de hierro en suero en el tiempo:

Tiempo	Suero Fe (µg/dl)
0	0
0.033	5.5
0.100	7
0.200	6
0.330	10
0.500	24
0.750	51.5
1.000	72
1.250	91
1.500	110.5
1.750	118.5
2.000	129

35 Desarrollo de hierro total en el tiempo

Tiempo	Hierro total ((µg/dl)
0.00	0
0.03	-7.4
0.10	6.2
0.20	-13.54
0.33	5.95
0.50	6.37
0.75	41.58
1.00	51.01
1.25	80.17
1.50	90.15
1.75	95.7
2.00	110.94

40 Desarrollo de capacidad de unión de hierro total en el tiempo:

Tiempo	TIBC (µg/dl)
0.000	0
0.033	-30.5
0.100	-22
0.200	-25
0.330	-1
0.500	-52.5
0.750	-21.5
1.000	-46.5
1.250	-20.5
1.500	-42.5
1.750	-28
2.000	-44.5

Desarrollo de saturación de transferrina y hierro libre en el tiempo:

	Tiempo (minutos)	Saturación de transferrina (%)	NTBI ($\mu\text{M/l}$)
5	0	24	0.000
	2	28	-0.306
	6	28	-0.215
	12	28.5	0.029
10	20	26.5	0.067
	30	36	0.106
	45	40.5	0.448
	60	50	0.311
	75	51.5	1.191
15	90	60	0.084
	105	49.5	0.806
	120	66.5	0.339

Los resultados presentados en la última tabla anterior se muestran gráficamente en la figura 4, donde el eje horizontal traza el tiempo mientras que el eje vertical a la izquierda traza el NTBI y el eje vertical a la derecha traza la saturación.

La tabla mostrada anteriormente y la figura 4 muestran que tras la administración de 30 mg de Fe^{2+} (como ascorbato) a través de la vía sublingual tal y como se describe en la presente invención, el aumento de saturación de transferrina (PTS, aproximadamente a 24% en el momento de la administración) tras 2 horas alcanza el 42.5% (65.5% de saturación absoluta), mientras que el hierro libre (NTBI) pasa de 0 a 0.34 micromoles/litro.

Viceversa tal y como se muestra en la Figura 1 de Dresow *et al.*, Biometals (2008), 21, 273-276 tal y como se reproduce en la Figura 5, la administración oral clásica de 100 mg de Fe^{2+} (como ascorbato) oralmente a voluntarios sanos lleva a un aumento de la saturación de transferrina tras 2 horas de aproximadamente el 45% (es decir, de aproximadamente 30% en el momento de administración seguido de aproximadamente 75% de saturación absoluta tras dos horas -véase los cuadrados blancos), mientras que el hierro libre (NTBI) pasa dentro de las mismas 2 horas de 0 a 6.7 micromoles/litro -véase los cuadrados negros.

La comparación de los resultados obtenidos con las formulaciones y las dosis según la presente invención con datos recientemente publicados en la literatura (Dresow *et al.*) destaca por lo tanto la particular efectividad de la administración sublingual respecto de la terapia oral clásica (gastrointestinal), especialmente en vista de alcanzar un buen grado de saturación de transferrina tras la administración de una dosis relativamente modesta (30 mg de Fe^{2+} por día son un poco por debajo de un tercio de la dosis diaria oral clásica de 100 mg de hierro bivalente) correlacionado al mismo tiempo con un bajo índice de hierro libre ("NTBI", hierro no unido a transferrina), que en su lugar es el mayor factor de riesgo asociado con la administración de hierro.

La administración sublingual, de Fe^{2+} según la presente invención por lo tanto permite saturar la transferrina, usando dosis reducidas (respecto de la administración oral clásica), consiguiendo una efectividad igual de saturación acompañada al mismo tiempo por una reducción evidente del riesgo correlacionado, mejorando así significativamente la ratio de riesgo/beneficio de la administración de hierro bivalente comparado con su administración oral clásica (gastrointestinal).

EJEMPLOS DE REALIZACIÓN PREFERIDOS DE LA PRESENTE INVENCION

En vista de las enseñanzas de los capítulos precedentes, algunos ejemplos de realización preferidos pero no exclusivos de la presente invención se describen a continuación:

Primer ejemplo de realización:

Un compuesto de hierro bivalente para su uso en terapia de hiposideremia por administración a través de la absorción sublingual en un paciente, dicho uso proveyendo la administración de hierro bivalente en dosis comprendidas en un intervalo de 1 a 90 mg de hierro bivalente por día para un paciente humano, preferiblemente 1 a 60 mg de hierro bivalente por día para un paciente humano, más preferiblemente 4 a 40 mg de hierro bivalente por día para un paciente humano, incluso más preferiblemente 5 a 30 mg de hierro bivalente por día para un paciente humano, para reducir, para un incremento igual de la saturación de transferrina, la aparición de hierro libre no unido a transferrina respecto de la administración intestinal.

Segundo ejemplo de realización:

5 Un compuesto de hierro bivalente preferiblemente según el primer ejemplo de realización, para su uso en la terapia de la mala absorción de hierro debido a enfermedad celíaca o enfermedades inflamatorias intestinales crónicas mediante administración a través de la absorción sublingual en un paciente, dicho uso proveyendo la administración de hierro bivalente en dosis comprendidas en un intervalo de 10 a 90 mg de hierro bivalente por día para un paciente humano, preferiblemente 30 a 90 mg de hierro bivalente por día para un paciente humano, más preferiblemente 40 a 90 mg de hierro bivalente por día para un paciente humano, incluso más preferiblemente 45 a 90 mg de hierro bivalente por día para un paciente humano.

10 Tercer ejemplo de realización:

15 Un compuesto de hierro bivalente según el segundo ejemplo de realización, para su uso en la terapia de la mala absorción de hierro debido a enfermedad celíaca o enfermedades inflamatorias intestinales crónicas mediante administración a través de absorción sublingual en un paciente, dicho uso proveyendo la administración de hierro bivalente en dosis comprendidas en un intervalo de 45 a 60 mg de hierro bivalente por día para un paciente humano.

Cuarto ejemplo de realización:

20 Un compuesto de hierro bivalente, preferiblemente según el primer ejemplo de realización, para su uso en la terapia de la anemia sideropénica por administración a través de absorción sublingual en un paciente, dicho uso proveyendo la administración de hierro bivalente en dosis comprendidas en un intervalo de 10 a 90 mg de hierro bivalente por día para un paciente humano, preferiblemente 30 a 90 mg de hierro bivalente por día para un paciente humano, más preferiblemente 40 a 90 mg de hierro bivalente por día para un paciente humano, incluso más preferiblemente 45 a 90 mg de hierro bivalente por día para un paciente humano.

25 Quinto ejemplo de realización:

30 Un compuesto de hierro bivalente según el cuarto ejemplo de realización, para su uso en la terapia de la anemia sideropénica crónica causada por pérdidas de sangre por administración a través de absorción sublingual en un paciente, dicho uso proveyendo la administración de hierro bivalente en dosis comprendidas en un intervalo de 45 a 65 mg de hierro bivalente por día para un paciente humano.

Sexto ejemplo de realización:

35 Un compuesto de hierro bivalente para su uso en la terapia de estados anémicos recurrentes tratados previamente con terapia gastrointestinal usando compuestos de hierro bivalente o trivalente, o tratados previamente con terapia parenteral usando compuestos de hierro trivalente, dicho uso proveyendo la administración a través de la absorción sublingual del compuesto de hierro bivalente al paciente con el fin de reducir, para un incremento igual de la saturación de transferrina, la aparición de hierro libre no unido a transferrina respecto de la administración gastrointestinal.

40 Séptimo ejemplo de realización:

45 Un compuesto de hierro bivalente según el sexto ejemplo de realización, para su uso en la terapia de estados anémicos recurrentes tratados previamente con terapia gastrointestinal usando compuestos de hierro bivalente o trivalente o tratados previamente con terapia parenteral usando compuestos de hierro trivalente, dicho uso proveyendo la administración a través de la absorción sublingual al paciente de hierro bivalente en dosis comprendidas en un intervalo de 1 a 90 mg de hierro bivalente por día para un paciente humano preferiblemente 1 a 60 mg de hierro bivalente por día para un paciente humano, más preferiblemente 4 a 40 mg de hierro bivalente por día para un paciente humano, incluso más preferiblemente 5 a 30 mg de hierro bivalente por día para un paciente humano.

50 Octavo ejemplo de realización:

55 Un compuesto de hierro bivalente, preferiblemente según el séptimo ejemplo de realización, para su uso en la terapia de estados anémicos recurrentes debidos a anemia sideropénica crónica causada por pérdidas de sangre o de estados anémicos recurrentes causados por mala absorción de hierro debido a enfermedad celíaca o enfermedades inflamatorias intestinales crónicas y tratada previamente con terapia gastrointestinal usando compuestos de hierro bivalente o trivalente o tratada previamente con terapia parenteral usando compuestos de hierro trivalente, dicho uso proveyendo la administración mediante absorción sublingual al paciente de hierro bivalente en dosis comprendidas en un intervalo de 10 a 90 mg de hierro bivalente por día para un paciente humano, preferiblemente 30 a 90 mg de hierro bivalente por día para un paciente humano, más preferiblemente 40 a 90 mg de hierro bivalente por día para un paciente humano, incluso más preferiblemente 45 a 90 mg de hierro bivalente por día para un paciente humano.

60 Noveno ejemplo de realización:

65 Un compuesto de hierro bivalente según el octavo ejemplo de realización, para su uso en la terapia de estados anémicos recurrentes debidos a anemia sideropénica crónica causados por pérdidas de sangre o de estados anémicos

5 recurrentes causados por la mala absorción de hierro debido a enfermedad celíaca o enfermedades inflamatorias intestinales crónicas y tratada previamente con terapia gastrointestinal usando compuestos de hierro bivalente o trivalente o tratada previamente con terapia parenteral usando compuestos de hierro trivalente, dicho uso proveyendo la administración mediante absorción sublingual al paciente de hierro bivalente en dosis comprendidas de 45 a 65 mg de hierro bivalente por día para un paciente humano.

Décimo ejemplo de realización:

10 Un compuesto de hierro bivalente según uno o más del primero al noveno ejemplo de realización, su uso proveyendo por un régimen terapéutico de 1-6 preferiblemente 1-3 administraciones únicas por día para rendir las dosis diarias según el primer ejemplo de realización al noveno ejemplo de realización.

Decimoprimer ejemplo de realización:

15 Un compuesto de hierro bivalente según uno o más del primer al décimo ejemplo de realización, para su uso según uno o más del primer al décimo ejemplo de realización, cuya administración ocurre mediante absorción sublingual.

Decimosegundo ejemplo de realización:

20 Un compuesto de hierro bivalente según el decimoprimer ejemplo de realización, para su uso según uno o más del primer al decimoprimer ejemplo de realización, en el que la administración ocurre con la indicación al paciente de evitar tragar la formulación que contiene el compuesto bivalente y/o saliva durante un periodo de tiempo de al menos 30 segundos, preferiblemente al menos 1 minuto, más preferiblemente al menos 2 minutos, incluso más preferiblemente al menos 4 minutos tras colocar la formulación que contiene el compuesto de hierro bivalente en la cavidad intrabucal, preferiblemente bajo la lengua.

Decimotercer ejemplo de realización:

30 Una formulación de hierro bivalente con absorción sublingual, preparada en dosis únicas comprendidas en un intervalo de 0.5 a 30 mg de hierro bivalente, preferiblemente 3 a 20 mg de hierro bivalente, más preferiblemente 3 a 10 mg de hierro bivalente para su uso en la terapia de hiposideremia en un paciente, con el fin de reducir, para un aumento igual de la saturación de transferrina, la aparición de hierro libre no unido a transferrina respecto de la administración gastrointestinal.

Decimocuarto ejemplo de realización:

40 Una formulación de hierro bivalente según el ejemplo de realización decimotercero, para su uso en la terapia de la mala absorción de hierro debido a enfermedad celíaca o enfermedades inflamatorias intestinales crónicas, de la anemia sideropénica crónica debido a pérdidas de sangre o de estados anémicos recurrentes tratados previamente con terapia gastrointestinal con compuestos bivalentes o trivalentes o tratada previamente con terapia parenteral usando compuestos de hierro trivalente.

Decimoquinto ejemplo de realización:

45 Una formulación según el ejemplo de realización decimotercero o decimocuarto, en una forma de administración seleccionada del grupo constituido por comprimidos sublinguales, tiras medicamentosas u orales (es decir, películas sublinguales), obleas (es decir, elementos planos sublinguales), material granulado o en polvo, sprays, espumas, geles o pasta intrabucal.

Decimosexto ejemplo de realización:

50 Una formulación según el ejemplo de realización decimoquinto, en el que los comprimidos sublinguales, tiras medicamentosas orales (es decir, películas sublinguales) u obleas (es decir, elementos planos sublinguales) tienen forma de película, en particular tienen un grosor total de 0.05 a 3 mm, preferiblemente 0.1 a 1 mm, incluso más preferiblemente 0.1 a 0.5 mm y un área de preferiblemente 0.5 a 20 cm², preferiblemente 1 a 10 cm².

Decimoséptimo ejemplo de realización:

60 Una formulación según los ejemplos de realización decimotercero a decimosexto con absorción sublingual.

Decimooctavo ejemplo de realización:

65 Una formulación según uno o más de los ejemplos de realización decimotercero a decimoséptimo, para su uso en la terapia de hiposideremia por administración a través de absorción sublingual en un paciente, dicho uso proveyendo la administración de hierro bivalente en dosis comprendidas en un intervalo entre 1 y 90 mg de hierro

bivalente por día para un paciente humano, preferiblemente 1 a 60 mg de hierro bivalente por día para un paciente humano, más preferiblemente 4 a 40 mg de hierro bivalente por día para un paciente humano, incluso más preferiblemente 5 a 30 mg de hierro bivalente por día para un paciente humano.

5 Decimonoveno ejemplo de realización:

10 Una formulación de hierro bivalente según uno o más de los ejemplos de realización decimotercero a decimooctavo, o un compuesto de hierro bivalente según uno o más de los ejemplos de realización primero a decimosegundo, en el que el compuesto de hierro bivalente está constituido por una sal o complejo de hierro bivalente, soluble a valores pH que son farmacéuticamente aceptables para la administración mediante la absorción sublingual.

Vigésimo ejemplo de realización:

15 Una formulación o compuesto según el ejemplo de realización decimonoveno, en el que el compuesto de hierro bivalente es seleccionado del grupo que consiste de sulfato ferroso, citrato ferroso, ascorbato ferroso, fumarato ferroso, glicinato ferroso y gluconato ferroso, el compuesto siendo preferiblemente ascorbato ferroso.

Vigésimo primer ejemplo de realización:

20 Una formulación según uno o más de los ejemplos de realización decimotercero a vigésimo, comprendiendo excipientes tamponadores y/o reductores, preferiblemente ácido/ascorbato ascórbico, en una cantidad adaptada para obtener un pH de entre 2,0 y 6,5 preferiblemente entre 2.5 y 4.5 en la cavidad oral del paciente.

Vigésimo segundo ejemplo de realización:

25 Una formulación según uno o más de los ejemplos de realización decimotercero a vigésimo primer, comprendiendo al menos una fase polimérica que constituye 10-90% (w/w), preferiblemente 20-70% (w/w), más preferiblemente 20-50% (w/w), de toda la formulación.

30 Vigésimo tercer ejemplo de realización:

Una formulación según uno o más de los ejemplos de realización decimotercero a vigésimo segundo, caracterizada por el hecho de que es mucoadhesiva o exhibe al menos una superficie mucoadhesiva.

35 Vigésimo cuarto ejemplo de realización:

40 Una formulación sólida según uno o más de los ejemplos de realización decimotercero a vigésimo tercero, caracterizada por el hecho de que se descompone rápidamente en ambientes acuosos, preferiblemente en saliva, preferiblemente dentro de los 10 segundos a 5 minutos, más preferiblemente dentro de 30 segundos a 3 minutos, incluso más preferiblemente de 1 minuto a 2 minutos, liberando la totalidad del compuesto de hierro bivalente.

Vigésimo quinto ejemplo de realización:

45 Una formulación según uno o más de los ejemplos de realización decimotercero a vigésimo cuarto, caracterizada por el hecho de que la formulación comprende un ingrediente activo adicional, por ejemplo ácido fólico.

Las explicaciones de la solicitud de Patente Italiana N° MI2013A001147, de la que esta solicitud reclama prioridad.

50 Donde los elementos técnicos mencionados en cualquier reivindicación están seguidos por signos de referencia, esos signos de referencia se han incluido con el único objetivo de aumentar la inteligibilidad de las reivindicaciones y de modo acorde, tales signos de referencia no tienen efecto limitador alguno sobre la interpretación de cada elemento identificado mediante ejemplo por tales signos de referencia.

55

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un compuesto de hierro bivalente para su uso en la terapia de la hiposideremia mediante administración a través de absorción sublingual en un paciente, en el que dicha administración ocurre con indicación al paciente de evitar tragar la formulación que contiene el compuesto de hierro bivalente y/o saliva durante un periodo de tiempo de al menos 30 segundos después de colocar la formulación que contiene el compuesto de hierro bivalente en la cavidad sublingual, dicho uso proveyendo la administración de hierro bivalente en dosis comprendidas en un intervalo entre 1 y 90 mg de hierro bivalente por día para un paciente humano.
- 10 2. Un compuesto de hierro bivalente según la reivindicación 1, para uso (i) en la terapia de la mala absorción de hierro debido a enfermedad celíaca, o enfermedades inflamatorias intestinales crónicas o (ii) en la terapia de la anemia sideropénica crónica causada por pérdidas de sangre o (iii) en la terapia de estados anémicos recurrentes causados por la anemia sideropénica crónica causada por pérdidas de sangre o de estados anémicos recurrente causados por la mala absorción de hierro debido a enfermedad celíaca, o enfermedades inflamatorias intestinales crónicas, dichos estados anémicos recurrentes habiendo sido tratados previamente con terapia gastrointestinal usando compuestos de hierro bivalente o trivalente o tratados previamente con terapia parenteral usando compuestos de hierro trivalente, mediante administración a través de absorción sublingual según la reivindicación 1 en un paciente, dicho uso proveyendo la administración de hierro bivalente en dosis comprendidas en un intervalo de 30 a 90 mg de hierro bivalente por día para un paciente humano.
- 15 3. El compuesto de hierro bivalente para uso según la reivindicación 2, dicho uso proveyendo la administración de hierro bivalente en dosis comprendidas en un intervalo de 45 a 65 mg de hierro bivalente por día para un paciente humano.
- 20 4. El compuesto de hierro bivalente para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, su uso proveyendo un régimen terapéutico de 1-6 administraciones únicas por día para rendir las dosis diarias.
- 25 5. El compuesto de hierro bivalente para uso según la reivindicación 4 en el que el régimen terapéutico es de 1-3 administraciones únicas por día.
- 30 6. Una formulación de hierro bivalente con absorción sublingual, en el que el compuesto de hierro bivalente está constituido por una sal o complejo de hierro bivalente, soluble a valores pH que son farmacéuticamente aceptables para la administración mediante absorción sublingual, dicha formulación siendo preparada en dosis únicas en un intervalo de 0.5 de 30 mg de hierro bivalente para uso en la terapia de la hiposideremia en un paciente, en cuya terapia la administración ocurre con indicación al paciente de evitar tragar la formulación que contiene el compuesto de hierro bivalente y/o saliva durante un periodo de tiempo de al menos 30 segundos tras colocar la formulación que contiene el compuesto de hierro bivalente en la cavidad sublingual.
- 35 7. La formulación para uso según la reivindicación 6, en la que el compuesto de hierro bivalente es seleccionado del grupo que consiste en sulfato ferroso, citrato ferroso, ascorbato ferroso, fumarato ferroso, glicinato ferroso y gluconato ferroso.
- 40 8. La formulación para uso según la reivindicación 7, en la que el compuesto es ascorbato ferroso.
- 45 9. La formulación para uso según las reivindicaciones 6 a 8, en forma de administración seleccionada del grupo constituido por comprimidos sublinguales, tiras medicamentosas orales (es decir, películas sublinguales), obleas (es decir, elementos planos sublinguales), material granulado o en polvo, sprays, espumas, geles o pasta sublingual.
- 50 10. La formulación para uso según una de las reivindicaciones 6 a 9, comprendiendo excipientes tamponadores y/o reductores en una cantidad adaptada para obtener un pH de entre 2.0 y 6.5 en la cavidad oral del paciente.
- 55 11. La formulación para uso según la reivindicación 10, comprendiendo excipientes tamponadores y/o reductores en una cantidad adaptada para obtener un pH de entre 2.5 y 4.5 en la cavidad oral del paciente.
12. La formulación para uso según una de las reivindicaciones 6 a 11, caracterizada por el hecho de que la formulación comprende un ingrediente activo adicional.
- 60 13. La formulación para su uso según la reivindicación 12, en la que el ingrediente activo adicional es ácido fólico.
14. El compuesto de hierro bivalente para uso según la reivindicación 1, para uso en la terapia de estados anémicos recurrentes, dichos estados anémicos recurrentes habiendo sido tratados previamente con terapia gastrointestinal usando compuestos de hierro bivalente o trivalente o tratados previamente con terapia parenteral usando compuestos de hierro trivalente.

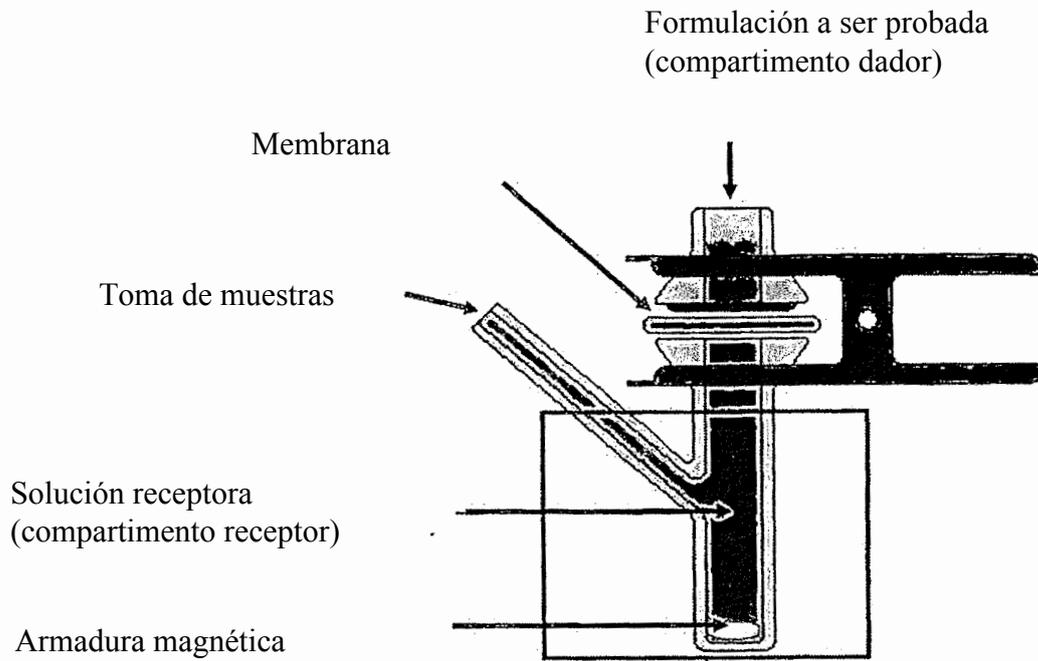


Fig. 1

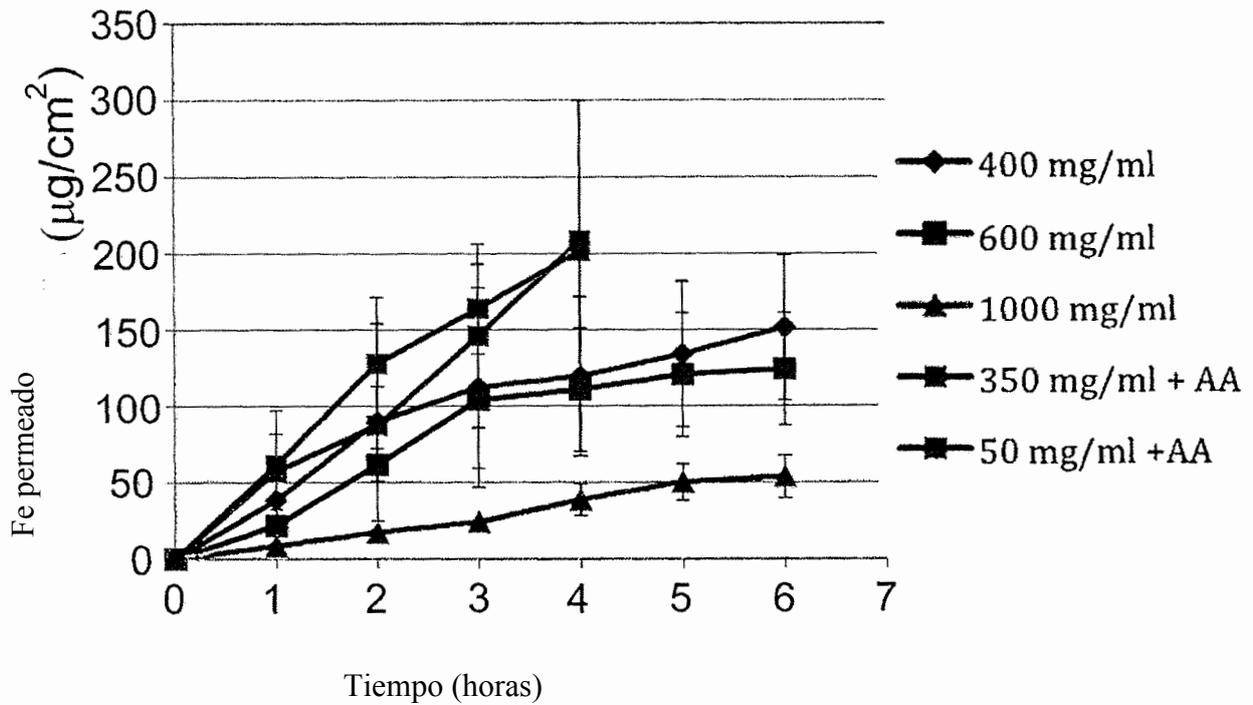
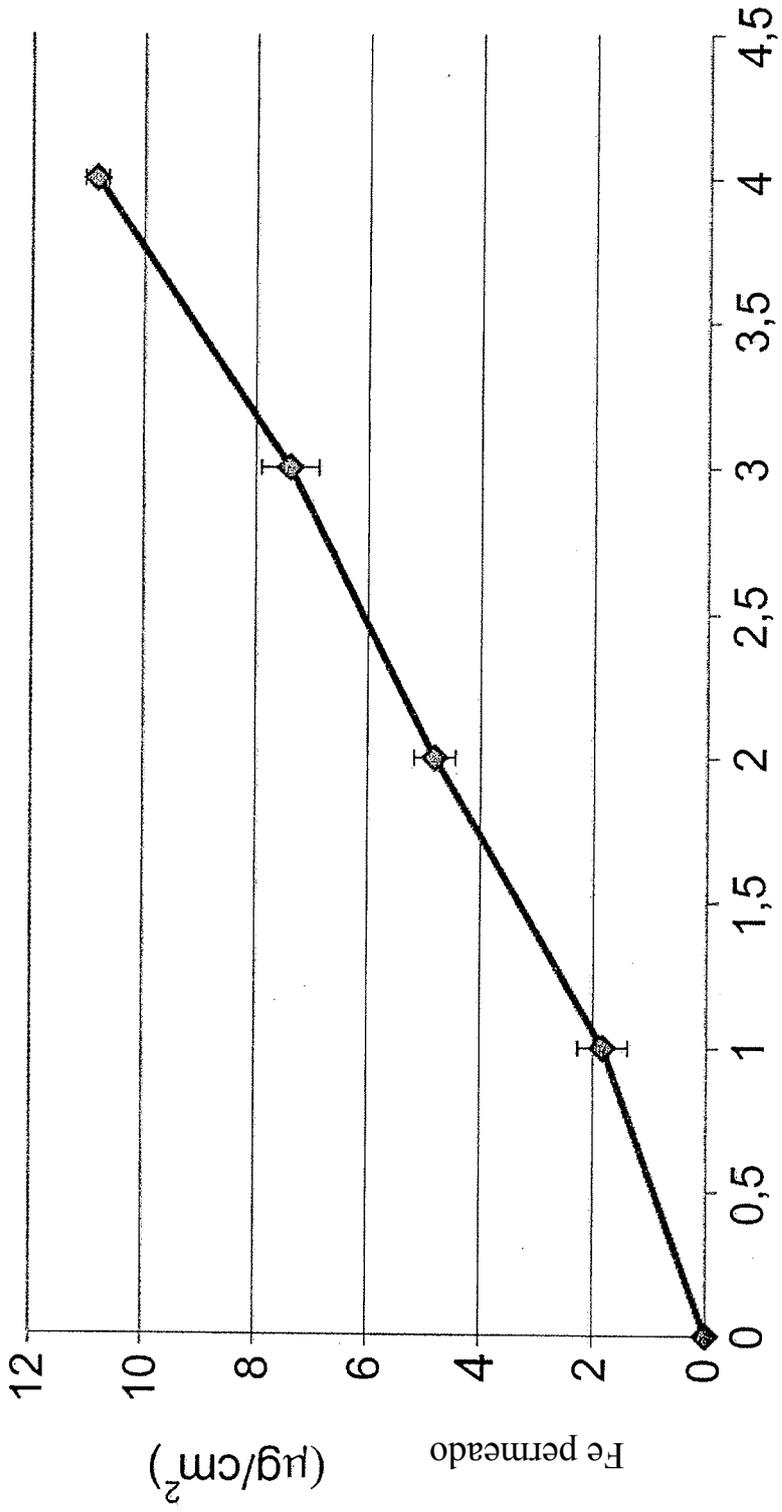


Fig. 2



Tiempo (horas)

Fig. 3

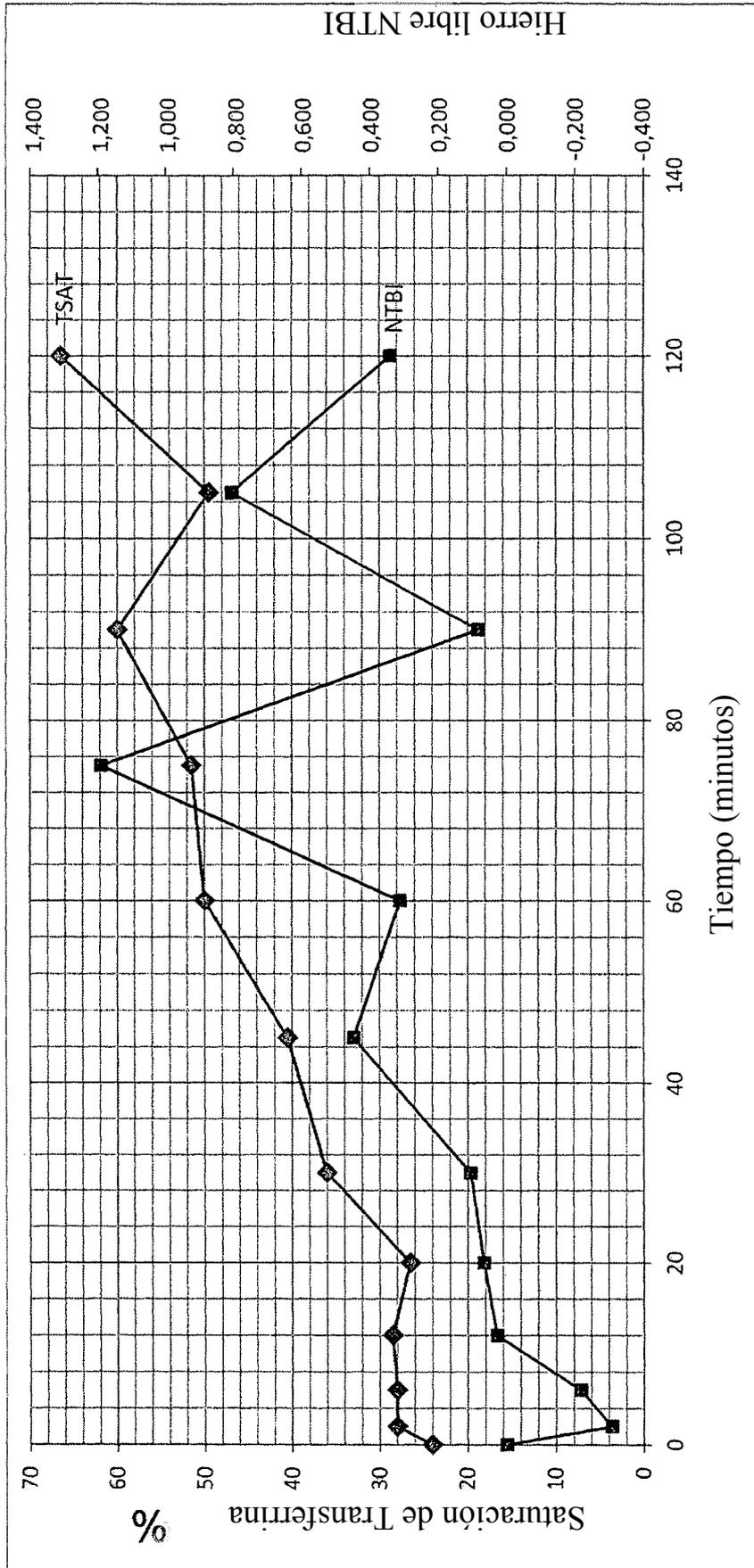
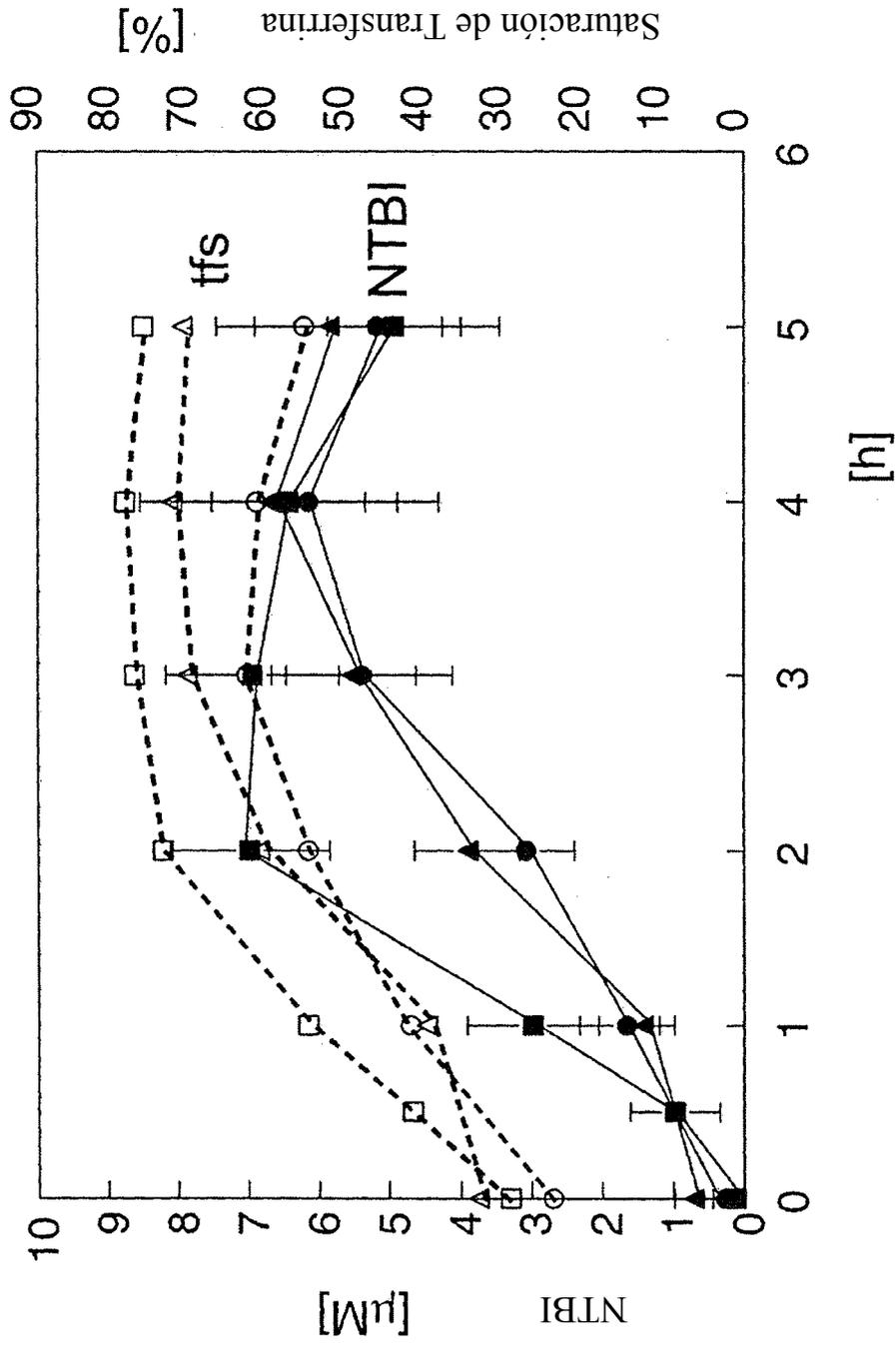


Fig. 4



Tiempo tras dosis oral

Fig. 5