

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 719 252**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 33/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.07.2013 PCT/IB2013/001659**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.01.2014 WO14009806**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.07.2013 E 13777110 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.01.2019 EP 2879667**

54 Título: **Composición sólida que comprende hierro para su uso en estados de carencia de hierro**

30 Prioridad:

31.07.2012 IT MI20121350

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

09.07.2019

73 Titular/es:

ALESCO S.R.L. (100.0%)

Via delle Lenze 216/B

56122 Pisa, IT

72 Inventor/es:

LACORTE, ANDREA y

TARANTINO, GERMANO

74 Agente/Representante:

MARTÍN BADAJOZ, Irene

ES 2 719 252 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 sólida que comprende hierro para su uso en estados de carencia de hierro

5 La presente invención se refiere a una composición a base de hierro para su uso en estados de carencia de hierro relativa o total. Específicamente, la presente invención se refiere a una composición sólida, preferiblemente en forma de gránulos o polvo, para su uso en el tratamiento de trastornos o enfermedades relacionadas con o derivadas de carencia de hierro. La composición de la presente invención es adecuada para sujetos pediátricos, adolescentes, deportistas, hombres, mujeres, mujeres embarazadas y ancianos. Finalmente, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar dicha composición sólida.

10 Se sabe que la terapia con hierro es una terapia a base de hierro adecuada para estados de carencia de hierro relativa o total en el cuerpo: en términos generales, anemias ferropénicas (que incluyen la suplementación con hierro a mujeres embarazadas).

15 Puede llevarse a cabo terapia con hierro tanto por vía oral, permitiendo una absorción de hierro a través de la captación intestinal, como por vía parenteral, permitiendo la absorción a través de una vía distinta a la captación intestinal, tal como por ejemplo vía intramuscular o vía intravenosa. La monitorización de la terapia con hierro se realiza mediante análisis hematológicos tales como por ejemplo hemograma y ferritina.

20 En el primer caso, por vía oral, se administran composiciones de sales de hierro (principalmente sulfato o gluconato ferroso). Sin embargo, la administración oral (por vía oral) de composiciones de sales de hierro tiene varios límites y contraindicaciones que restringen el uso de la misma.

25 Un primer límite es que las sales de hierro se absorben mal. Por tanto, con el fin de evitar una reducción adicional de la absorción, las composiciones de sales de hierro deben administrarse entre las comidas. Sin embargo, la ingestión oral de hierro puede provocar estreñimiento y epigastralgia que conducen a la necesidad de administrar las composiciones a base de hierro con comida, con una posterior e inevitable reducción grave de la absorción.

30 Un segundo límite es que la tolerabilidad por vía oral de sales de hierro, y en particular sulfato ferroso, se caracteriza por efectos secundarios gastrointestinales (GI) recurrentes que en muchos casos limitan el uso de las mismas.

35 Un tercer límite es que las formulaciones de sales de hierro actualmente disponibles comercialmente, tienen una biodisponibilidad reducida.

40 Por tanto, además de una absorción disminuida de sales de hierro (hierro (II) o hierro (III)), también hay una biodisponibilidad reducida de ion férrico o ferroso en sí mismo. Por consiguiente, la terapia basada en sales de hierro (hierro (II) o hierro (III)) debe prolongarse a lo largo de un largo periodo de tiempo y habitualmente comprendido entre 3 y 6 meses hasta que los depósitos de hierro del cuerpo se restablezcan satisfactoriamente.

45 Los límites mencionados anteriormente representan solo algunos de los más comunes y recurrentes. Se considera que los límites mencionados anteriormente dependen de cómo se preparan las composiciones basadas en sales de hierro conocidas (hierro (II) o hierro (III)), la secuencia de componentes que se usa y la selección de los mismos. Básicamente, se cree que un proceso de preparación óptimo todavía está por establecerse con el fin de crear el entorno fisicoquímico adecuado que rodee al catión de hierro (hierro (II) o hierro (III)), permitiendo la producción de una composición superior y conveniente.

50 Finalmente, las principales contraindicaciones que se derivan del uso de composiciones de sales de hierro son: úlcera péptica, gastritis, colitis ulcerosa y malabsorción.

De lo anterior, se entiende que la selección del tipo de sal de hierro, sal de hierro (II) o sal de hierro (III), la selección de compuestos o sustancias usadas para formular dicha sal y preparar la composición, y la selección de la clase de proceso empleado para preparar la composición desempeñan un papel clave.

55 Sería óptimo tener una composición a base de hierro (II) o hierro (III) en la que el hierro esté altamente biodisponible y, al mismo tiempo, desprovisto de cualquier límite o inconveniente desde el punto de vista organoléptico (sabor, olor, color, estabilidad a largo plazo) y la composición esté desprovista de límites y desventajas relacionadas con, por ejemplo, su higroscopicidad, aglomeración de partículas, cambio de color y su solubilidad.

60 Sin embargo, las sales de hierro (II) biodisponibles y solubles en agua, tales como por ejemplo sulfato ferroso, a menudo provocan inaceptables cambios de color, sabor, aroma y olor, en particular cuando dichas sales se mezclan con otros componentes o ingredientes para formar una composición final. Por otro lado, las sales de hierro (III) son menos solubles en agua y biodisponibles que las sales de hierro (II) tales como, por ejemplo, pirofosfato férrico. La biodisponibilidad reducida de, por ejemplo, pirofosfato férrico, se refiere a su solubilidad moderada en ácido diluido, tal como los presentes en jugos gástricos. No obstante, sales de hierro (III), tales como por ejemplo pirofosfato férrico, tienen la ventaja de ser más estables y, por tanto, cambian mucho menos su olor, aroma y sabor o su color,

cuando dichas sales de hierro (III) se mezclan con otros componentes o ingredientes para formar una composición final.

5 El documento WO 2005/082167 divulga una composición sólida que comprende pirofosfato de hierro; una lecitina, un éster de ácido graso de sacarosa y almidón. La composición es para el tratamiento de anemia.

10 El documento WO 2006/137133 divulga una composición líquida que comprende agua y sólidos (% referido a sólido seco usado, sin tener en cuenta el disolvente) el 57 % de pirofosfato de hierro, el 34 % de sucroéster y el 8,5 % de lisolecitina.

15 Finalmente, las composiciones líquidas o suspensiones que contienen pirofosfato férrico, que se usan por ejemplo en el tratamiento de carencias de hierro, se ven afectadas por la mala solubilidad en agua de dicha sal de hierro (III) obstaculizando la preparación de dichas composiciones porque, entre otros, se forma a menudo un precipitado de sal insoluble, que impide la dosificación y el uso de las mismas.

20 Por tanto, sería deseable tener una nueva composición de sal de hierro (III) desprovista de los límites y contraindicaciones que existen todavía en las composiciones actuales disponibles comercialmente que comprenden sales de hierro (II) y sales de hierro (III).

25 En particular, todavía existe la necesidad de tener un procedimiento para preparar una composición de sal de hierro en el que el hierro (III) se haga fácilmente absorbible y biodisponible de manera eficaz; siendo capaz dicho procedimiento de preparar una composición a base de hierro (III) que se tolere bien de modo que pueda administrarse, incluso en ayunas, a todas las categorías de sujetos incluyendo mujeres embarazadas, que tenga una buena palatabilidad y que sea estable a lo largo del tiempo desde los puntos de vista fisicoquímico y organoléptico, es decir desprovista de cambios de color, olor, aroma y sabor.

30 La finalidad de la presente invención es proporcionar una composición que comprende sales de hierro (III) que se formula y prepara de tal manera que la sal de hierro (III) es fácilmente absorbible y biodisponible de manera eficaz, el cuerpo tolera bien la sal de hierro (III) con el fin de administrarse, incluso en ayunas, a todas las categorías de sujetos incluyendo mujeres embarazadas, la sal de hierro (III) tiene una buena palatabilidad y es estable a lo largo del tiempo desde los puntos de vista fisicoquímico y organoléptico, es decir desprovista de cambios de color, olor, aroma y sabor.

35 Un objeto de la presente invención es una composición sólida para su uso en el tratamiento de carencias de hierro relativas o totales, que comprende sales de hierro (III) que tienen las características tal como se divulga en las reivindicaciones adjuntas.

40 Un objeto de la presente invención es una composición sólida, en forma de polvos o gránulos, para su uso en el tratamiento curativo o preventivo de anemia o carencia de hierro en mujeres durante tanto el embarazo como el periodo posparto, que tiene las características tal como se divulga en las reivindicaciones adjuntas.

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para preparar dicha composición sólida, que tiene las características tal como se divulga en las reivindicaciones adjuntas.

45 Otro objeto de la presente invención es una composición en forma líquida o de suspensión para su uso en el tratamiento de carencias de hierro relativas o totales, que comprende sales de hierro, que tienen las características tal como se divulga en las reivindicaciones adjuntas.

50 Un objeto de la presente invención es una composición en forma líquida o de suspensión para su uso en el tratamiento curativo o preventivo de anemia o carencia de hierro en mujeres tanto durante el embarazo como el periodo posparto, que tiene las características tal como se divulga en las reivindicaciones adjuntas.

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para preparar dicha composición en forma líquida o de suspensión, que tiene las características tal como se divulga en las reivindicaciones adjuntas.

55 Las realizaciones preferidas de la presente invención serán evidentes a partir de la descripción detallada a continuación.

60 La composición de la presente invención es una composición en estado sólido. Por estado sólido quiere decirse que la composición de la presente invención puede existir en forma de polvos o gránulos. Entonces, las composiciones en polvo o granuladas se mezclan con excipientes y aditivos farmacológicamente aceptables para proporcionar un producto terminado tal como por ejemplo un producto de suplemento, un dispositivo médico o una composición farmacéutica. El producto terminado puede estar en una forma farmacéutica tal como, por ejemplo, sobre, comprimido, pastilla o cápsula. La composición de la presente invención, en estado sólido tal como gránulos o polvos, tiene una densidad aparente (medida mediante equipos y métodos bien conocidos para el experto en el campo) comprendida entre 0,3 y 0,8 g/ml, preferiblemente entre 0,4 y 0,7 g/ml y un contenido de hierro (III)

comprendido entre 60 y 140 mg/g, preferiblemente entre 80 y 120 mg/g, incluso más preferiblemente entre 90 y 110 mg/g.

5 Los comprimidos pueden tener diversas formas entre las conocidas en el campo de las formas farmacéuticas, tales como por ejemplo una forma cilíndrica o esferoidal. Los comprimidos pueden tener un peso comprendido entre 200 y 2000 mg. Por ejemplo, una cápsula de gel puede tener un peso de 500 mg, un comprimido duro puede tener un peso comprendido entre 800 y 1000 mg, mientras que un comprimido masticable puede tener un peso comprendido entre 1000 y 2000 mg. Las cápsulas pueden consistir en gelatina dura o gelatina blanda o gel blando.

10 Los comprimidos pueden recubrirse o recubrirse con película con una o más capas o películas de recubrimiento capaces de atravesar la barrera gástrica. El recubrimiento se prepara usando una disolución de cera de abejas o una disolución a base de azúcar.

15 La composición sólida de la presente invención es para uso oral y puede ser un producto de suplemento, un dispositivo médico o una composición farmacéutica (brevemente la composición sólida de la presente invención, en aras de brevedad).

20 La composición sólida de la presente invención comprende una sal de pirofosfato de hierro (III) en una cantidad comprendida entre el 30 y el 70 %, preferiblemente entre el 40 y el 60 %, incluso más preferiblemente entre el 50 y el 55 % en peso. En una realización, el pirofosfato férrico que se usa $\{[\text{Fe}_4(\text{P}_2\text{O}_7)_3\text{xH}_2\text{O}]\}$, CAS 10058-44-3, peso molecular en seco 745,22} está preferiblemente en forma micronizada y tiene un contenido de hierro comprendido entre el 18 y el 24 %, preferiblemente entre el 20 y el 22 % en peso.

25 La composición sólida de la presente invención comprende además, combinada con la sal de hierro (III), una lecitina.

La lecitina es un aditivo alimentario -E322 (Directiva n.º 95/2/EC de 20.2.95 publicada en O.J. n.º L61 de 18.3.95). La lecitina, debido a sus propiedades fisicoquímicas, desempeña principalmente una función emulsionante y, siendo también rica en sustancias antioxidantes naturales, también tiene una función antioxidante secundaria. La directiva n.º 2008/84/EC del 27 de agosto de 2008 (publicada en el B.O. de la Comunidad Europea n.º L253, establece el criterio de pureza que tiene que presentar la lecitina con el fin de considerarse como de calidad de grado alimentario (E322): insoluble en acetona (esencialmente la parte activa de lecitina): mín. el 60 %; humedad: máx. el 2 %; índice de acidez: máx. 35; índice de peróxidos: máx. 10; insoluble en tolueno (esencialmente impurezas): máx. el 0,3 %.

30

Desde el punto de vista químico, la lecitina es una mezcla de ácido fosfórico, colina, ácidos grasos, glicerol, glicolípidos, triglicéridos y fosfolípidos. Los fosfolípidos representan los principales componentes de la misma; derivan de la estructura de triglicéridos, en la que se reemplaza un ácido graso por un grupo fosfato, que le confiere una carga negativa y, por tanto, polaridad a la molécula; dicha molécula tiene el nombre genérico de fosfoglicérido. Una molécula orgánica más compleja, habitualmente serina, colina, etanolamina, inositol o un único átomo de hidrógeno se une a través de un enlace de éster al grupo fosfato, dando lugar a un fosfolípido llamado fosfatidilserina, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol o ácido fosfatídico, respectivamente. En un sentido más estricto de lecitina, a menudo se designa fosfatidilcolina. Los fosfolípidos se caracterizan por una cabeza polar, soluble en agua, que se disuelve bien en agua, mientras que los dos ácidos grasos saturados representan las dos colas no polares, no solubles en agua, sino lipófilas. Tal clase de moléculas se denominan anfipáticas y en presencia de agua y de grasas ellas mismas se disponen entre las moléculas grasas y de agua, emulsionándolas. La lecitina es un emulsionante natural.

35

40

45

La composición sólida para uso oral de la presente invención no contiene ni una lecitina hidrolizada ni una lecitina hidrolizada enzimáticamente.

50 La lecitina que se usa es una lecitina no hidrolizada en polvo y puede seleccionarse de lecitina de soja, maíz o girasol. La lecitina que se usa es una lecitina en polvo que tiene un contenido de agua comprendido entre el 1,5 y el 4,5 %, preferiblemente entre el 2 y el 4 %, incluso más preferiblemente entre el 2,5 y el 3,5 %. Ventajosamente, la lecitina que se usa es una lecitina de girasol en polvo.

55 En una realización, la lecitina de girasol tiene una cantidad de glucosa comprendida entre el 20 y el 60 %, preferiblemente entre el 30 y el 50 %, por ejemplo, aproximadamente el 45 % en peso, tal como en el producto Lecico Sun CG 450 de Lecico GmbH Company-Alemania.

60 Una lecitina de girasol que puede usarse en el contexto de la presente invención puede tener la siguiente composición en peso (análisis fisicoquímico): lecitina de girasol desde el 40 hasta el 50 %, carbohidratos desde el 40 hasta el 50 % (por ejemplo aproximadamente el 42 %), proteínas desde el 6 hasta el 10 %, cenizas desde el 3 hasta el 8 %, humedad desde el 2 hasta el 5 % y un deslizante desde el 0,5 hasta el 1,5 %.

65 La lecitina está en la composición sólida de la presente invención en una cantidad comprendida entre el 0,1 y el 1,5 %, preferiblemente entre el 0,4 y el 1,0 %, incluso más preferiblemente entre el 0,50 y el 0,8 % en peso.

La composición sólida de la presente invención comprende una lecitina (ni no hidrolizada ni hidrolizada enzimáticamente) en las cantidades en peso citadas anteriormente. Ventajosamente, la lecitina es de girasol y/o maíz.

5 La composición sólida de la presente invención comprende una lecitina de girasol (ni no hidrolizada ni hidrolizada enzimáticamente) en las cantidades en peso citadas anteriormente.

La composición sólida de la presente invención comprende además, combinada con una lecitina divulgada anteriormente, un éster de sacarosa o sucroéster E473.

10 Los sucroésteres se obtienen mediante esterificación de ácidos grasos o transesterificación de ésteres de metilo de ácidos grasos con carbohidratos, generalmente sacarosa y otros polisacáridos, por esta razón también se les denomina ésteres de ácidos grasos de sacarosa. Las propiedades fisicoquímicas de estos compuestos dependen del número y tipo de ácidos grasos esterificados. La abreviatura E473 significa que los sucroésteres son aditivos alimentarios permitidos por la legislación de la Unión Europea y regulados por decreto ministerial (D.M. 1996). Son esencialmente emulsionantes y se añaden con el fin de obtener una mejor estabilización entre una fase acuosa y una fase grasa.

20 Los ésteres de sacarosa son sucroésteres (E473) y se usan en la composición de la presente invención en un índice de HLB de aproximadamente 14-18, ventajosamente un índice de HLB de aproximadamente 15 o 16, y se usan como emulsionantes.

25 En una realización, el sucroéster E473 contiene el 70 % de monoésteres, obteniéndose mediante la esterificación de sacarosa con ácidos grasos vegetales (esteárico y palmítico).

30 Un sucroéster que puede usarse en el contexto de la presente invención puede tener la siguiente composición en peso: contenido de éster total al menos el 90 %; contenido de ácidos grasos libres (tal como ácido oleico) no mayor del 3 %; contenido de sacarosa libre no mayor del 2 %; humedad no mayor del 4 %; índice de acidez no mayor de 5. Por ejemplo, ésteres de sacarosa SP70 de Chimab S.p.A Company-Italia.

Los ésteres de sacarosa o sucroésteres existen en la composición sólida en una cantidad comprendida entre el 10 y el 20 %, preferiblemente entre el 12,5 y el 18,5 %, incluso más preferiblemente entre el 16 y el 18,0 % en peso.

35 La composición sólida para uso oral de la presente invención no contiene ni un éster de ácido graso ni diglicerol (éster de ácido graso con diglicerol).

40 La composición sólida de la presente invención comprende o, alternativamente, consiste en sales de hierro (III) de pirofosfato, una lecitina de girasol (ni no hidrolizada ni hidrolizada enzimáticamente) y ésteres de sacarosa o sucroésteres E473, en una cantidad en peso tal como se especificó anteriormente.

En una realización preferida, la composición sólida de la presente invención puede comprender además un almidón vegetal.

45 El almidón vegetal se selecciona de almidones de arroz o almidones de maíz. Ventajosamente, el almidón es almidón de arroz. Ventajosamente, el almidón de arroz es un almidón de arroz nativo, gelatinizado o pregelatinizado.

50 Un almidón de arroz pregelatinizado que puede usarse en el contexto de la presente invención puede tener las siguientes características fisicoquímicas: humedad no mayor del 7 %; contenido de proteínas no mayor del 1 %; contenido de cenizas no mayor del 1 %; pH (disolución al 10 %) comprendido entre 5,5 y 7,5, densidad 0,40-0,48 g/cm³; mínimo contenido de almidón del 97 % y grasas no mayor del 0,1 %. Por ejemplo, un almidón de arroz pregelatinizado AX-FG-P de Reire Srl Company-Italia.

55 El almidón vegetal gelatinizado o pregelatinizado está en la composición sólida en una cantidad comprendida entre el 15 y el 40 %, preferiblemente entre 20 y 35, incluso más preferiblemente entre 25 y 30 en peso.

La composición sólida de la presente invención comprende o, alternativamente, consiste en sales de hierro (III), una lecitina E322 (ni no hidrolizada ni hidrolizada enzimáticamente), ésteres de sacarosa o sucroésteres E473 y un almidón vegetal, en las cantidades en peso especificadas anteriormente.

60 La composición sólida de la presente invención comprende o, alternativamente, consiste en sales de hierro (III) de pirofosfato, una lecitina de girasol (ni no hidrolizada ni hidrolizada enzimáticamente), ésteres de sacarosa o sucroésteres E473 y un almidón de arroz pregelatinizado, en las cantidades en peso especificadas anteriormente.

65 Un objeto de la presente invención es un primer método para preparar una composición sólida de la presente invención.

Un primer método de la presente invención se dirige a la preparación de un sólido tal como se define en la reivindicación 1 o la reivindicación 3, según las realizaciones descritas anteriormente.

5 En una realización preferida, dicho primer método también contempla, cuando el pirofosfato férrico se pone en contacto con lecitina y éster de sacarosa o sucroéster E473, el uso de un almidón vegetal gelatinizado o pregelatinizado, que tiene las características tal como se describió anteriormente.

10 Dicho primer método de la presente invención comprende o, alternativamente, consiste en una serie de etapas de procesamiento a través de las que la sal de hierro se recubre o se envuelve o se encapsula con dicha lecitina y/o dicho éster de sacarosa o sucroéster y/o dicho almidón vegetal.

El pirofosfato férrico en estado sólido se pone en contacto en primer lugar con dicha lecitina y entonces, en segundo lugar, con dicho éster de sacarosa o sucroéster y/o dicho almidón vegetal.

15 La sal en estado sólido como polvo o gránulos tiene un contenido de agua de menos del 3 % en peso.

20 La lecitina que se usa tiene las características tal como se describió anteriormente. El tiempo de contacto entre los diversos componentes está comprendido entre 1 y 60 minutos, preferiblemente entre 10 y 50, incluso más preferiblemente entre 20 y 40 minutos.

25 La lecitina que se usa puede seleccionarse de lecitina de soja, maíz o girasol. La lecitina que se usa es una lecitina en polvo que tiene un contenido de agua comprendido entre el 1,5 y el 4,5 %, preferiblemente entre el 2 y el 4 %, incluso más preferiblemente entre el 2,5 y el 3,5 %. Ventajosamente, la lecitina usada en dicho primer método es una lecitina de girasol en polvo, E322.

En dicho primer método para preparar la composición sólida para uso oral de la presente invención no se usa ni una lecitina hidrolizada ni una lecitina hidrolizada enzimáticamente.

30 La lecitina está en la composición sólida de la presente invención en una cantidad comprendida entre el 0,1 y el 1,5 %, preferiblemente entre el 0,4 y el 1,0 %, incluso más preferiblemente entre el 0,50 y el 0,8 % en peso.

La lecitina, cuando se pone en contacto con dicha sal de hierro, se dispone ella misma uniformemente sobre dicha sal.

35 El almidón vegetal gelatinizado o pregelatinizado se selecciona de almidón de arroz o almidón de maíz. Ventajosamente, el almidón es almidón de arroz. Ventajosamente, el almidón de arroz es un almidón de arroz nativo gelatinizado o pregelatinizado. El almidón vegetal tiene las características tal como se describió anteriormente.

40 El almidón está en la composición sólida de la presente invención en una cantidad comprendida entre el 15 y el 40 %, preferiblemente entre el 20 y el 35 %, incluso más preferiblemente entre el 25 y el 30 % en peso.

45 El almidón en forma de almidón gelatinizado o pregelatinizado es ventajosamente más líquido y fluido y puede administrarse una dosis con exactitud sin provocar errores o variaciones de peso. Además, él mismo se dispone de manera más uniforme y homogénea. Finalmente, el almidón pregelatinizado potencia la biodisponibilidad de la sal y por tanto, del catión contenido en dicha sal ya que el compuesto obtenido se disuelve mejor a temperaturas comprendidas entre 15 °C y 30 °C (presión 1 atmósfera), preferiblemente entre 20 °C y 25 °C, incluso más preferiblemente entre 18 °C y 23 °C.

50 Tras dicho primer método de preparación, se obtiene una composición sólida de la presente invención, que comprende o, alternativamente, consiste en sales de hierro (III) de pirofosfato, una lecitina de girasol E322 (ni no hidrolizada ni hidrolizada enzimáticamente), un éster de sacarosa o sucroéster E473 y un almidón de arroz pregelatinizado, en las cantidades en peso especificadas anteriormente.

55 El solicitante encontró que con el fin de potenciar adicionalmente la biodisponibilidad de la sal y, por tanto, del catión contenido en dicha sal, la cantidad en peso de lecitina a usarse en el procedimiento para preparar la composición sólida de la presente invención debe reducirse tanto como sea posible.

60 Además, el solicitante encontró que con el fin de potenciar adicionalmente la biodisponibilidad de la sal y, por tanto, del catión contenido en dicha sal, es importante usar una cantidad en peso específica de ésteres de sacarosa o sucroésteres asociada a una cantidad en peso reducida de lecitina.

Ventajosamente, la razón de éster de sacarosa o sucroéster respecto a lecitina está comprendida entre 25:1 y 20:1. En una realización dicha razón está comprendida entre 20:1 y 15:1.

65 Un objeto de la presente invención es un segundo método para preparar una composición sólida de la presente invención.

Un segundo método de la presente invención se dirige a la preparación de una composición sólida según las reivindicaciones.

5 Dicho segundo método de la presente invención comprende o, alternativamente, consiste en una tecnología desarrollada con el fin de crear un recubrimiento o encapsulación alrededor del hierro de modo mejore la estabilidad y biodisponibilidad del catión.

10 Básicamente, dicho segundo método contempla la formación de aglomerados o gránulos que comprenden la sal de hierro, ésteres de sacarosa o sucroésteres, lecitina y un almidón gelatinizado o pregelatinizado. Todos estos componentes tienen las características tal como se especificó anteriormente.

15 Los ésteres de sacarosa o sucroésteres y lecitina actúan potenciando la absorción de la sal y, por consiguiente, del catión de hierro contenido en dicha sal. La mezcla con lecitina y almidón da lugar a la formación de aglomerados "quiméricos" capaces de proteger y apantallar al catión de hierro contenido en dicha sal del ácido gástrico.

El pirofosfato férrico que contiene el catión de hierro (III) se usa en una cantidad comprendida entre el 30 y el 70 %, preferiblemente entre el 40 y el 60 %, incluso más preferiblemente entre el 50 y el 55 % en peso.

20 El tiempo de procesamiento está comprendido entre 1 y 60 minutos, preferiblemente entre 10 y 50, incluso más preferiblemente entre 20 y 40 minutos.

25 Los ésteres de sacarosa o sucroésteres están en una cantidad comprendida entre el 10 y el 30 %, preferiblemente entre el 15 y el 25 %, incluso más preferiblemente entre el 16 y el 20 % en peso.

30 La lecitina que se usa es una lecitina de soja, maíz o girasol. La lecitina que se usa es una lecitina en polvo que tiene un contenido de agua comprendido entre el 1,5 y el 4,5 %, preferiblemente entre el 2 y el 4 %, incluso más preferiblemente entre el 2,5 y el 3,5 %. Ventajosamente, la lecitina que se usa es una lecitina de girasol en polvo. La lecitina que se usa tiene las características tal como se especificó anteriormente.

35 La lecitina está en una cantidad comprendida entre el 0,1 y el 1,5 %, preferiblemente entre el 0,4 y el 1,0 %, incluso más preferiblemente entre el 0,5 y el 0,8 % en peso.

Cuando la lecitina está en contacto con dicho granulado o polvo, se dispone ella misma sobre la superficie exterior de los gránulos o polvos.

40 Después de eso, se usa un almidón vegetal gelatinizado o pregelatinizado seleccionado de almidón de arroz o almidón de maíz. Ventajosamente, el almidón es almidón de arroz. Ventajosamente, el almidón de arroz es un almidón de arroz nativo gelatinizado o pregelatinizado. El almidón que se usa tiene las características tal como se especificó anteriormente.

El almidón está en la composición sólida de la presente invención en una cantidad comprendida entre el 15 y el 40 %, preferiblemente entre el 20 y el 35 %, incluso más preferiblemente entre el 25 y el 30 % en peso.

45 El almidón gelatinizado o pregelatinizado se prepara según el equipo y técnicas conocidas por el experto en el campo. El proceso de gelatinización de la harina de arroz tiene la finalidad de modificar sus propiedades tecnológicas logrando un reordenamiento molecular del componente con almidón: dichos cambios permiten proporcionar una mayor plasticidad y viscosidad a las mezclas y mejorar varias características de los productos en los que se usan. Las propiedades obtenidas por gelatinización y el posterior cambio estructural de almidones nativos contenidos en arroz, permiten que el proceso confiera una hidratación más rápida y una mayor viscosidad a las harinas. Además, el almidón gelatinizado une fuertemente el agua a la matriz con almidón provocando él mismo que la última esté menos disponible. Por consiguiente, se obtienen un mayor tiempo de almacenamiento y un efecto menor de fenómenos de degradación química y enzimática. La pregelatinización es una técnica física (por tanto, no contempla añadir otros componentes) que modifica las propiedades del almidón y se basa en la cocción y posterior secado de una suspensión acuosa de almidón nativo (concretamente harina "en bruto"). Los almidones pregelatinizados presentan la propiedad funcional fundamental de adsorber una alta cantidad de agua, por tanto, se usan como agentes gelificantes y espesantes en varias formulaciones alimenticias, especialmente cuando (y este es el caso de harinas de maíz o arroz) está ausente la fracción de proteína de gluten. La extrusión por cocción (concretamente un tratamiento corto a altas temperaturas y presiones) y el secado llevado a cabo en cilindros representan el método más común para obtener la pregelatinización. Además, los productos a base de almidón pregelatinizado muestran buenas características de almacenamiento. Esto es porque el agua que está presente está fuertemente estructurada y atrapada en la matriz de almidón pregelatinizado, por lo cual pasa a no estar disponible para reacciones de degradación, mientras que al mismo tiempo el tratamiento térmico suprime algunas actividades enzimáticas (lipasa y lipoxigenasa) que a menudo favorecen los fenómenos de ranciedad oxidativa en harinas "en bruto" y productos derivados a partir de las mismas.

60

65

En una realización, la lecitina se usa en una cantidad comprendida entre el 0,48 y el 0,62 % en peso, mientras que los ésteres de sacarosa o sucroésteres se usan en una cantidad comprendida entre el 16,5 y el 18,5 % en peso, con relación al peso de la composición final sólida de la presente invención. Estas combinaciones permiten potenciar la biodisponibilidad del catión contenido en dicha sal de interés.

Tras este segundo método de preparación, se obtiene una composición sólida de la presente invención, que comprende o, alternativamente, consiste en sales de hierro (III) de pirofosfato, ésteres de sacarosa o sucroésteres E473, una lecitina de girasol (ni no hidrolizada ni hidrolizada enzimáticamente) y un almidón de arroz pregelatinizado, en las cantidades en peso divulgadas anteriormente.

La composición sólida de la presente invención tiene un tamaño de partícula (que se entiende como tamaño de partícula promedio medido mediante equipos y técnicas disponibles) comprendido entre 8 y 16 micrómetros, preferiblemente entre 10 y 14 micrómetros, incluso más preferiblemente entre 11 y 13 micrómetros. La composición sólida de la presente invención tiene un contenido de hierro (III) comprendido entre 60 mg/g y 140 mg/g, preferiblemente entre 80 mg/g y 120 mg/g, incluso más preferiblemente entre 90 y 110 mg/g.

La composición sólida que se obtiene es para su uso en estados de carencia de hierro relativa o total, en particular para su uso en el tratamiento de trastornos o enfermedades relacionadas con o derivadas de carencia de hierro.

La composición sólida de la presente invención, obtenida tal como se describió anteriormente, es para su uso en estados de carencia de hierro relativa o total, en particular para su uso en el tratamiento de trastornos o enfermedades relacionadas con o derivadas de carencia de hierro.

Ventajosamente, la composición de la presente invención que comprende sales de hierro (III) se prepara a través del método descrito anteriormente (dichos métodos primero y segundo) de modo que la sal de hierro (III) mostró ser fácilmente absorbible y biodisponible de manera eficaz. Además, la sal de hierro (III) mostró tolerarse bien por el cuerpo. Ventajosamente, la composición de la presente invención puede administrarse, incluso en ayunas, a todas las categorías de sujetos incluyendo mujeres embarazadas. Ventajosamente, la sal de hierro (III), tal como se prepara en la composición de la presente invención, tiene una buena palatabilidad y mostró ser estable a lo largo del tiempo desde un punto de vista fisicoquímico y organoléptico concretamente, cuando se sometió a pruebas de estabilidad, la sal de hierro (III) no acarreó cambios de color, olor, aroma y/o sabor.

Las composiciones sólidas para uso oral de la presente invención, obtenidas mediante dichos métodos primero y segundo, son materiales de partida en estado sólido (gránulos o aglomerados o polvos) que entonces se mezclan con excipientes y aditivos farmacológicamente aceptables para dar formas farmacéuticas para uso oral tales como comprimidos, pastillas, cápsulas, sobres.

Ventajosamente, el producto de suplemento o dispositivo médico o composición farmacéutica para uso oral que comprende la composición sólida para su uso oral según una cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente, se usa satisfactoriamente en el tratamiento de trastornos o enfermedades relacionadas con carencia de hierro en sujetos pediátricos, adolescentes, deportistas, hombres, mujeres, mujeres embarazadas y ancianos ya que previenen la anemia y son útiles para aumentar los valores de ferritina y hemoglobina. Dicho producto de suplemento o dispositivo médico o dicha composición farmacéutica, en forma sólida, según una cualquiera de las realizaciones divulgadas anteriormente es adecuado para su administración a lo largo de un periodo comprendido entre 1 y 5 meses, preferiblemente entre 2 y 4 meses. Ventajosamente, dicho producto de suplemento o dispositivo médico o dicha composición farmacéutica, en forma sólida, para su uso en sujetos pediátricos, adolescentes, deportistas, hombres, mujeres, mujeres embarazadas y ancianos, es adecuada en una dosis comprendida entre 10 y 40 mg de hierro (III)/día, preferiblemente entre 14 y 30 mg de hierro (III)/día, incluso más preferiblemente 28 mg de hierro (III)/día.

Ventajosamente, las composiciones sólidas de la presente invención son adecuadas para mujeres embarazadas ya que aumentan el peso al nacer del recién nacido, previenen la anemia materna y afectan eficazmente a los valores de ferritina y de hemoglobina.

En una realización de la presente invención, las composiciones sólidas se administran durante todo el periodo de embarazo, en particular en particular empezando a partir de la semana 12, hasta 6 semanas después del parto (posparto). La dosis recomendada está comprendida entre 10 y 40 mg/día, preferiblemente entre 14 y 30 mg/día, ventajosamente 28 mg/día.

Parte experimental

El solicitante realizó un estudio *in vivo* con el fin de someter a prueba las propiedades de las composiciones sólidas de la presente invención y comparar dichas propiedades a las de otros productos conocidos comercialmente.

Los resultados se refieren a una etapa del estudio (4 animales/grupo) con la finalidad de comparar el efecto de diferentes formulaciones que contienen hierro con algunos parámetros hematológicos en la rata.

Se realizó el estudio usando ratas macho Sprague-Dawley, que pesaban aproximadamente 250-300 g (peso promedio 275 ± 3 ; $n = 16$). Los animales, albergados en un entorno termostático (22 °C) y bajo un ciclo luminoso de 12 horas (desde las 6 h hasta las 18 h), tenían libre acceso a agua y comida.

5 Se llevó a cabo el estudio según las directivas de la Comunidad Europea (86/609/EEC), las directrices expedidas por el Ministerio de Sanidad (DL 116/92; DL 111/94-B) y aprobadas por el Comité Ético local del instituto que realizó el estudio. Se subdividió el estudio en dos etapas.

10 En la primera etapa se evaluaron los niveles de hierro en suero tras una única administración oral (0,5 mg de hierro/kg) de los productos sometidos a prueba.

15 En la segunda etapa, se evaluaron los efectos de una administración oral diaria a lo largo de 30 días (0,5 mg hierro/kg) de los productos sometidos a prueba respecto a 4 parámetros: hierro en suero, hemoglobina, ferritina y porcentaje de saturación de transferrina.

Primera etapa: una única administración en bolo (0,5 mg de hierro/kg).

20 Se les administró a las ratas divididas en 4 grupos experimentales (4 animales/grupo) las siguientes formulaciones:

i) Vehículo (carboximetilcelulosa al 1 %; grupo de control)

ii) Producto a base de sulfato de hierro

25 iii) Composición líquida (no forma parte de la invención)

iv) Composición sólida de la presente invención

30 La composición líquida (iii) comprende (100 ml): agua purificada (94,297 g), pirofosfato de hierro (4,892 g), lecitina de girasol (1,854 g), ésteres de sacarosa o sucroésteres (1,236 g) y goma guar (*Cyamopsis Tetragonoloba*) (0,721 g). La densidad es igual a 1,03 g/ml = 100 ml en volumen y 103 g en masa.

35 La composición sólida (iv) comprende (100 g): pirofosfato de hierro (53,71 g), almidón de arroz pregelatinizado (28,57 g), ésteres de sacarosa o sucroésteres (17,14 g) y lecitina de girasol (0,58 g). El contenido de hierro (III) es de 112,791 mg.

40 Se sometió a cada animal de cada grupo a 8 extracciones de sangre (100-200 µl/extracción): a tiempo cero (antes de la administración), 30 minutos y 1, 2, 4, 6, 8 y 12 horas desde la administración de las formulaciones (i)-(iv). En cada muestra de sangre se midieron los niveles de hierro en suero mediante absorción atómica.

Los resultados mostraron que el grupo de control tiene un valor promedio de aproximadamente 1,50 mg/ml, en el intervalo entre 30 y 120 minutos desde la administración.

45 Las formulaciones (iii) (no según la invención) y (iv) (de la presente invención) presentan un pico para niveles de hierro en suero mayores del 35 %, en relación con el valor promedio del grupo de control, inmediatamente después de 30 minutos desde la administración. Además, el pico permanece a valores constantes a lo largo de 90 minutos adicionales (total, 120 minutos desde la administración) antes de empezar a disminuir. Esta tendencia está ausente en la formulación (ii).

50 La formulación (ii) presenta un pico después 30 minutos desde la administración de menos de aproximadamente el 30 % (en relación con las formulaciones (iii) y (iv)), entonces aumenta después de 30 minutos adicionales hasta un valor de menos de aproximadamente el 20 % (en relación con las formulaciones (iii) y (iv)), y por tanto disminuye después de 60 minutos adicionales hasta un valor de menos de aproximadamente el 25 % (en relación con las formulaciones (iii) y (iv)).

55 Por tanto, las formulaciones (iii) y (iv) presentan un pico mayor y más constante a lo largo del tiempo que la formulación (ii).

60 Segunda etapa: administración de un bolo una vez al día (0,5 mg de hierro/kg) a lo largo de 30 días. Se administró a ratas subdivididas en 4 grupos experimentales (4 animales/grupo) las formulaciones (i)-(iv).

65 Se midieron a tiempo 1 (primera administración en bolo) y después de 15 y 30 días de la administración de las formulaciones (i)-(iv) hierro en suero, hemoglobina, ferritina y porcentaje de saturación de transferrina. Las extracciones se tomaron después de una hora desde la administración, en el pico hemático del hierro, observado en la primera etapa.

Los valores medidos en muestras extraídas a tiempo 1, 15 días y 30 días de tratamiento (1 hora tras la administración en bolo) para hierro en suero (mg/l), hemoglobina (g/dl), ferritina (µg/l) y porcentaje de saturación de transferrina (%) muestran que las formulaciones (iii) y (iv) proporcionan valores mayores y más constantes que los obtenidos de la formulación (ii).

5 El solicitante realizó un estudio *in vivo* con el fin de evaluar los efectos de diferentes pautas de administración de hierro sobre el nivel de hierro y el avance del embarazo de mujeres embarazadas.

10 La finalidad del estudio era evaluar los efectos de diferentes dosis y pautas de hierro sobre el avance del embarazo y los parámetros hematológicos maternos.

15 Se reclutaron 80 mujeres embarazadas no anémicas (hemoglobina Hb >10,5 g/dl) desde la semana 12 hasta la semana 14 de gestación y se dividieron aleatoriamente en 4 grupos de 20 sujetos: control (C; $n = 20$) y 3 grupos adicionales con hierro (II) 30 mg/día (FI; $n = 20$), la composición sólida a base de hierro (III) de la presente invención que se preparó según dicho primer o segundo método a 14 mg/día, un producto de suplemento presente comercialmente llamado SIDERAL® comercializado por Pharmanutra S.r.l Company-Italia, (LI 14; $n = 20$) y la composición a base de hierro (III) sólida de la presente invención que se preparó según dicho primer o segundo método a 28 mg/día, un producto de suplemento presente comercialmente llamado SIDERAL® comercializado por Pharmanutra S.r.l Company Italia, (LI 28; $n = 20$); se trataron todos los grupos hasta 6 semanas después del parto. Se recogieron datos y parámetros de los sujetos durante el reclutamiento, en la semana 20, semana 28 y 6 semanas después del parto mediante cuestionarios, mediciones antropométricas y extracciones de muestras de sangre.

20 Los resultados del estudio mostraron que los grupos eran homogéneos en edad materna (valor promedio $30,2 \pm 1,2$ años) y IMC (valor promedio $22,8 \pm 1,6$ kg/m²).

25 El grupo LI 28 muestra niveles de Hb significativamente mayores que tanto el control ($p < 0,01$) como FI ($p < 0,05$) en la semana 28 y durante el periodo posparto de 6 semanas.

30 Los niveles de ferritina eran significativamente mayores en el grupo LI 28, en la semana 20 ($p = 0,05$), semana 28 y semana 6 después del parto ($p < 0,01$) que el control. El abandono por anemia fue: C $n = 6$, FI $n = 5$, LI 14 $n = 5$, LI 28 $n = 2$. Además, el peso al nacer resultó ser significativamente mayor en el grupo LI 28 que el control (3479 ± 587 frente a 3092 ± 469 g, $p < 0,05$). Mientras, el peso de la placenta, período de gestación y sangrado eran similares en todos los grupos.

35 Los datos mostraron que la composición sólida de la presente invención a 28 mg/día aumenta el peso al nacer del recién nacido y previene la anemia materna. Se obtuvieron previamente resultados conocidos similares con 40 mg/día de un compuesto a base de hierro (II). Además, el presente estudio muestra que el grupo LI 14 (14 mg/día de hierro (III) - la composición sólida de la presente invención) produce los mismos resultados del grupo FI (30 mg/día de hierro (II) – compuesto a base de hierro (II) en lo que se refiere a los parámetros hematológicos, por lo cual la composición sólida de la presente invención permite reducir tanto la dosis de hierro a administrar como los efectos secundarios.

40

REIVINDICACIONES

1. Composición sólida para su uso en el tratamiento de trastornos o enfermedades relacionadas con una carencia de hierro que comprende:
 - (i) una sal de hierro (III) que es pirofosfato férrico, en una cantidad comprendida entre el 30 y el 70 % en peso; y
 - (ii) ésteres de sacarosa o sucroésteres E473, en una cantidad comprendida entre el 10 y el 30 % en peso; y
 - (iii) una lecitina que es una lecitina E322, seleccionándose dicha lecitina del grupo que comprende la lecitina de soja, girasol o maíz; y está en una cantidad comprendida entre el 0,1 y el 1,5 % en peso.
2. Composición para su uso según la reivindicación 1, en la que dicha composición comprende además un almidón gelatinizado o pregelatinizado.
3. Composición para su uso según la reivindicación 1, en la que dicha composición consiste en:
 - (i) una sal de hierro (III) que es pirofosfato férrico, en una cantidad comprendida entre el 30 y el 70 % en peso; y
 - (ii) ésteres de sacarosa o sucroésteres E473, en una cantidad comprendida entre el 10 y el 30 % en peso; y
 - (iii) una lecitina que es una lecitina E322, seleccionándose dicha lecitina del grupo que comprende la lecitina de soja, girasol o maíz; y está en una cantidad comprendida entre el 0,1 y el 1,5 % en peso.
4. Composición para su uso según las reivindicaciones 1-3, en la que dicha sal de hierro (III) está en una cantidad comprendida entre el 40 y el 60 % en peso.
5. Composición para su uso según las reivindicaciones 1-4, en la que dichos ésteres de sacarosa o sucroésteres E473 están en una cantidad comprendida entre el 15 y el 25 % en peso.
6. Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que dicha lecitina está en una cantidad comprendida entre el 0,4 y el 1 % en peso.
7. Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que dichos ésteres de sacarosa o sucroésteres y dicha lecitina están en la composición en una razón en peso comprendida entre 25:1 y 20:1; preferiblemente en una razón en peso comprendida entre 20:1 y 15:1.
8. Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2 o 4-6, en la que dicho almidón gelatinizado o pregelatinizado se selecciona del grupo que comprende almidón de arroz o almidón de maíz; estando dicho almidón en una cantidad comprendida entre el 15 y el 40 % en peso, preferiblemente entre el 20 y el 35 % en peso.
9. Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2 o 4-8, en la que el pirofosfato de hierro está en una cantidad comprendida entre el 50 y el 55 % en peso; la lecitina de girasol está en una cantidad comprendida entre el 0,5 y el 0,8 % en peso; el sucroéster E473 está en una cantidad comprendida entre el 16 y el 20 % en peso; el almidón de arroz gelatinizado o pregelatinizado está en una cantidad comprendida entre el 25 y el 30 % en peso.
10. Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en la que dicha composición sólida para uso oral tiene un tamaño de partícula comprendido entre 8 y 16 micrómetros, preferiblemente entre 10 y 14 micrómetros; una densidad aparente comprendida entre 0,3 y 0,8 g/ml, preferiblemente entre 0,4 y 0,7 g/ml y un contenido de hierro (III) comprendido entre 60 mg/g y 140 mg/g, preferiblemente entre 80 mg/g y 120 mg/g, incluso más preferiblemente entre 90 y 110 mg/g.
11. Producto de suplemento o dispositivo médico o composición farmacéutica para uso oral que comprende la composición sólida para uso oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para su uso en el tratamiento de trastornos o enfermedades relacionadas con una carencia de hierro en sujetos pediátricos, adolescentes, deportistas, hombres, mujeres, mujeres embarazadas y ancianos.
12. Producto de suplemento o dispositivo médico o composición farmacéutica según la reivindicación 11, para su uso en sujetos pediátricos, adolescentes, deportistas, hombres, mujeres y ancianos para prevenir la anemia y aumentar los valores de ferritina y hemoglobina; o para su uso en mujeres embarazadas para aumentar el peso al nacer del recién nacido, prevenir la anemia materna y aumentar los valores de ferritina y hemoglobina tanto durante el embarazo como después del parto.

- 5 13. Producto de suplemento o dispositivo médico o composición farmacéutica según las reivindicaciones 11 y 12, para su uso en sujetos pediátricos, adolescentes, deportistas, hombres, mujeres y ancianos a lo largo de un periodo comprendido entre 1 y 5 meses, preferiblemente entre 2 y 4 meses; o para su uso en mujeres embarazadas a administrarse durante todo el periodo de embarazo, en particular a partir de la semana 12, hasta 6 semanas después del parto.
- 10 14. Producto de suplemento o dispositivo médico o composición farmacéutica según las reivindicaciones 11-13, para su uso en sujetos pediátricos, adolescentes, deportistas, hombres, mujeres, mujeres embarazadas y ancianos, en una dosis comprendida entre 10 y 40 mg de hierro (III)/día, preferiblemente entre 14 y 30 mg de hierro (III)/día, incluso más preferiblemente 28 mg de hierro (III)/día.