

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 732 290**

51 Int. Cl.:

**C08B 37/00** (2006.01)

**C07H 23/00** (2006.01)

**C08B 37/16** (2006.01)

**C08B 37/02** (2006.01)

**A61K 33/26** (2006.01)

**A61K 31/715** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.01.2008 PCT/EP2008/050387**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.07.2008 WO08087135**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.01.2008 E 08707897 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2019 EP 2111416**

54 Título: **Compuestos de complejo de hierro-hidrato de carbono**

30 Prioridad:

**19.01.2007 EP 07100803**

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

**21.11.2019**

73 Titular/es:

**VIFOR (INTERNATIONAL) AG (100.0%)  
Rechenstrasse 37  
9001 St. Gallen, CH**

72 Inventor/es:

**REIM, STEFAN y  
GEISSER, PETER**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 732 290 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

Compuestos de complejo de hierro-hidrato de carbono

- 5 La invención se refiere a compuestos de complejo de hierro-hidrato de carbono que, además de hierro(III), contienen hierro(II), a procedimientos para su preparación, a fármacos que los contienen, así como a su uso para el tratamiento de anemias por deficiencia de hierro.
- 10 Las anemias causadas por deficiencia de hierro se someten a terapia o se tratan de manera profiláctica según el estado de la técnica en particular mediante administración parenteral de fármacos que contienen hierro(III) y en particular mediante administración oral de fármacos que contienen hierro(II) o hierro(III). Por tanto no se realiza una administración parenteral de hierro(II).
- 15 Un preparado usado con frecuencia en la práctica es un complejo de hidróxido de hierro(III)-sacarosa soluble en agua (Danielson, Salomonson, Derendorf, Geisser, Drug Res., vol., 46 : 615 - 621, 1996), que es adecuado especialmente para la administración parenteral.
- 20 El documento WO2004/037865 A1 divulga un complejo de hidróxido de hierro(III)-hidrato de carbono soluble en agua que puede administrarse predominantemente por vía parenteral, sin embargo también por vía oral. Se trata de un complejo de hierro(III) con maltodextrinas con un equivalente de dextrosa de 5 a 20, encontrándose el peso molecular del complejo en de 80 a 400 kDa.
- 25 Otro preparado que puede administrarse por vía oral, administrado con éxito se basa en un complejo de hidróxido de hierro(III)-polimaltosa con un peso molecular de aproximadamente 50 kDa, que puede obtenerse en el comercio como Maltofer®.
- Los preparados de hierro(II) orales que se encuentran en el mercado son en particular fumarato, sulfato y glicolato de hierro(II).
- 30 Los estudios clínicos han mostrado que los compuestos de hierro(II) se absorben en general de manera más rápida. Existen teorías según las cuales se absorbe hierro(III) en el caso de la administración oral a través de un estado intermedio divalente [Hentze, M. W., Muckenthaler, M. U. y Andrews N. C. (2004) Balancing acts: Molecular Control of Mammalian Iron Metabolism, Cell, 117, 285-297]. Sin embargo, el hierro(II) no puede administrarse por vía parenteral debido a la alta toxicidad. En el caso de la administración oral esto conduce a elevados efectos secundarios. Por tanto no es preferente la administración oral de hierro(II).
- 35 Por tanto, la invención se basaba en el objetivo de facilitar un fármaco mejorado, mediante el cual se absorbiera especialmente bien hierro por el organismo, en particular en el caso de la administración oral. En particular, el hierro debe reabsorberse a ser posible de manera rápida y debe ser más compatible que preparados de hierro(II) puros.
- 40 El objetivo se consigue de acuerdo con la invención mediante la facilitación de un compuesto de complejo de hierro-hidrato de carbono, que presenta una alta proporción de hierro(II) con toxicidad tolerablemente baja.
- La invención se define en las reivindicaciones.
- 45 La invención facilita por consiguiente un compuesto de complejo de hierro-hidrato de carbono, que está caracterizado por que su proporción de hierro(II) con respecto a la cantidad total del hierro en el compuesto de complejo asciende a al menos el 2 % en peso, en el que los hidratos de carbono se seleccionan de almidones hidrolizados, maltodextrinas con un valor DE de 3 a 50, jarabes de maltosa con un valor DE de 3 a 50, jarabes de glucosa con un valor DE superior a 50 y ciclodextrinas.
- 50 En el caso de los compuestos de complejo de hierro-hidrato de carbono de acuerdo con la invención se trata en particular de compuestos de hierro oligo- o polinucleares, en los que los átomos de hierro están unidos entre sí en particular a través de átomos de oxígeno y/o grupos hidroxilo y en los que los hidratos de carbono se encuentran unidos parcialmente de manera compleja y/o a través de enlaces por puentes de hidrógeno. Además, las moléculas de hidrato de carbono oxidadas pueden encontrarse unidas de manera compleja a través de grupos carboxilato, tal como se describe a continuación. Además, los compuestos de complejo de hierro-hidrato de carbono pueden contener también agua unida de manera compleja o a través de enlaces por puente de hidrógeno.
- 55 En el caso de los compuestos de complejo de hierro-hidrato de carbono de acuerdo con la invención se trata en particular de compuestos de hierro oligo- o polinucleares, en los que los átomos de hierro están unidos entre sí en particular a través de átomos de oxígeno y/o grupos hidroxilo y en los que los hidratos de carbono se encuentran unidos parcialmente de manera compleja y/o a través de enlaces por puentes de hidrógeno. Además, las moléculas de hidrato de carbono oxidadas pueden encontrarse unidas de manera compleja a través de grupos carboxilato, tal como se describe a continuación. Además, los compuestos de complejo de hierro-hidrato de carbono pueden contener también agua unida de manera compleja o a través de enlaces por puente de hidrógeno.
- 60 Los compuestos de complejo de hierro-hidrato de carbono de acuerdo con la invención están caracterizados por su contenido de hierro(II). Esto quiere decir que en el compuesto de complejo de hierro-hidrato de carbono se encuentra una parte del hierro en el estado de oxidación 2+. El hierro restante se encuentra en el compuesto de complejo de hierro-hidrato de carbono de acuerdo con la invención prácticamente de manera exclusiva en el estado de oxidación 3+, es decir como hierro(III). Se trata por tanto de los denominados compuestos "de valencia mixta", en los que el metal se encuentra en varios estados de oxidación uno junto a otro.
- 65 La proporción del hierro(II) en el contenido de hierro total asciende de acuerdo con la invención a al menos el 2 % en

peso, preferentemente a más del 3 % en peso, con respecto a la cantidad total del hierro en el compuesto de complejo de hierro-hidrato de carbono. Preferentemente asciende la proporción de hierro(II) en el contenido de hierro total a del 3 % al 50 % en peso, más preferentemente a del 5 % al 40 % en peso, de manera especialmente preferente a del 7 % al 35 % en peso en cada caso con respecto a la cantidad total del hierro en el compuesto de complejo de hierro-hidrato de carbono. La determinación del contenido de hierro(II) puede realizarse en particular mediante una determinación titulométrica (véase por ejemplo: Jander Jahr, Maßanalyse 15<sup>o</sup> edición, Verlag Walter de Gruyter, 1989). A este respecto se determina en primer lugar el hierro total con el uso de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y a continuación hierro(III) sin uso de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y se determina el contenido de hierro(II) mediante cálculo de la diferencia.

5  
10 La proporción del hierro total en el peso del compuesto de complejo de hierro-hidrato de carbono asciende preferentemente a del 5 % al 40 % en peso, preferentemente a del 10 % al 30 % en peso.

15 La proporción del hidrato de carbono (o bien de los hidratos de carbono) en el peso del compuesto de complejo asciende en una forma de realización preferente a del 10 % al 80 % en peso, preferentemente a del 20 % al 70 % en peso, de manera especialmente preferente a del 35 % al 65 % en peso.

20 Las indicaciones de cantidad con respecto al peso del compuesto de complejo de hierro-hidrato de carbono en el contexto de la presente invención se refieren siempre al peso total del compuesto de complejo de hierro-hidrato de carbono de acuerdo con la invención incluyendo por ejemplo el contenido de agua eventualmente resultante de la preparación, tal como se indica a continuación.

25 Además de hierro(III), hierro(II) y uno o varios hidratos de carbono, el compuesto de complejo de hierro-hidrato de carbono de acuerdo con la invención contiene grupos hidroxilo (en general designados como OH<sup>-</sup>), grupos oxo (en general designados como O<sup>2-</sup>) eventualmente otros aniones así como agua. Lógicamente, a este respecto, el modo de escritura iónico como OH<sup>-</sup> o O<sup>2-</sup> no excluye que estos grupos en su unión a cationes de hierro presenten proporciones de enlace más o menos covalentes. Esto se conoce bien por el experto.

30 Los compuestos de complejo de hierro-hidrato de carbono de acuerdo con la invención pueden contener además de los hidratos de carbono también otros ligandos, por ejemplo ácidos carboxílicos tal como ácido glucónico, ácido láctico etc.

35 La proporción de agua en el compuesto de complejo de hierro-hidrato de carbono de acuerdo con la invención puede ascender a este respecto dependiendo de las condiciones de secado convenientemente a hasta el 10 % en peso. Preferentemente, el contenido de agua se encuentra en del 2 % al 8 % en peso.

Un compuesto de complejo de hierro-hidrato de carbono de acuerdo con la invención tiene por ejemplo la siguiente composición:

- 40 - del 5 % al 40 % en peso de hierro, de cual preferentemente del 3 % al 50 % en peso, más preferentemente del 5 % al 40 % en peso, con respecto a la cantidad de hierro total, se encuentra en forma de hierro(II),
- del 10 % al 80 % en peso, preferentemente del 20 % al 70 % en peso, de manera especialmente preferente del 35 % al 65 % en peso de uno o varios hidratos de carbono,
- 45 - resto: oxígeno e hidrógeno en forma unida (excepto en el hidrato de carbono) así como eventualmente otros elementos.

50 Tal como se ha expuesto previamente, los elementos oxígeno e hidrógeno se encuentran en particular como grupos hidroxilo, grupos oxo y eventualmente agua. Otros elementos, además de hierro, carbono, oxígeno, hidrógeno y nitrógeno pueden resultar por ejemplo mediante la entrada de la sal de hierro(III) usada en la preparación así como eventualmente ácidos y/o bases usados en la preparación. Así se trata por ejemplo de cloro (por ejemplo de Cl<sup>-</sup>), azufre por ejemplo de sulfato (SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>), nitrógeno por ejemplo de nitrato (NO<sub>3</sub><sup>-</sup>) y metales alcalinos y alcalinotérreos de las bases usadas, tal como hidróxidos, carbonatos y bicarbonatos de metales alcalinos y alcalinotérreos etc.. La proporción de los otros elementos se encuentra en general por debajo del 15 %, más preferentemente por debajo del 10 % en peso, con respecto al peso del compuesto de complejo de hierro-hidrato de carbono de acuerdo con la invención.

Preferentemente, la composición es:

- 60 - del 10 % al 30 % en peso de hierro, del cual preferentemente del 5 % al 40 % en peso con respecto a la cantidad de hierro total se encuentra en forma de hierro(II),
- del 20 % al 70 % en peso de uno o varios hidratos de carbono,
- 65 - resto: oxígeno e hidrógeno en forma unida (excepto en los hidratos de carbono) así como eventualmente otros elementos, tal como se ha explicado anteriormente.

- 5 En una forma de realización especial de la invención, el peso molecular promediado en peso del compuesto de complejo de hierro-hidrato de carbono de acuerdo con la invención se encuentra en de 10 a 80 kDa, preferentemente de 12 a 65 kDa, de manera especialmente preferente de 15 a 60 kDa. La determinación del peso molecular promediado en peso se realiza a este respecto mediante cromatografía de permeación en gel frente a pululano como patrón (por ejemplo tal como se describe por Geisser *et al.* en *Arzneim. Forsch/Drug Res.* 42(II), 12, 1439 - 1452 (1992), párrafo 2.2.5.).
- 10 El compuesto de complejo de hierro-hidrato de carbono de acuerdo con la invención contiene uno o varios hidratos de carbono, que se encuentran unidos por ejemplo de manera compleja y/o a través de enlaces por puente de hidrógeno al hierro o estructuras parciales que contienen hierro en los compuestos de acuerdo con la invención. El compuesto de complejo de hierro-hidrato de carbono contiene al menos un hidrato de carbono seleccionado de almidones hidrolizados, maltodextrinas con un valor DE de 3 a 50, jarabes de maltosa con un valor DE de 3 a 50, jarabes de glucosa con un valor DE superior a 50 y ciclodextrinas.
- 15 El término hidratos de carbono o bien ligandos de hidrato de carbono incluye de acuerdo con la invención todos los hidratos de carbono naturales, todos los derivados de hidrato de carbono sintéticos o bien semisintéticos así como sacáridos.
- 20 Además incluye el término de los hidratos de carbono de acuerdo con la invención también los ligandos de hidrato de carbono que se forman a partir del procedimiento de preparación preferente de acuerdo con la invención de la reacción de sales de hierro(III) con hidratos de carbono con oxidación de los hidratos de carbono y reducción del hierro(III) con formación de hierro(II) en el sentido de una reacción redox. En esta reacción redox se realiza en general una oxidación de los grupos aldehído y/o cetona (tras la transposición en el medio alcalino) de los hidratos de carbono para dar grupos carboxilo, que se basa por ejemplo también en los procedimientos de detección conocidos de hidratos de carbono. Las moléculas de ligando de hidrato de carbono que a este respecto en cierto modo se forman *in situ*, oxidadas, que contienen grupos carboxilo están contenidas lógicamente también en el alcance de la invención. Los grupos carboxilo pueden encontrarse unidos a través de enlaces por puente de hidrógeno o grupos carboxilato aniónicos a hierro o estructuras parciales que contienen hierro, en general directamente a hierro.
- 30 Las moléculas de hidrato de carbono oxidadas presentan, por consiguiente, en particular también grupos carboxilo, que conducen también a una unión más fuerte de los ligandos de hidrato de carbono al hierro.
- 35 A partir de lo anterior resulta además que los hidratos de carbono usados de acuerdo con la invención en la preparación del compuesto de complejo de hierro-hidrato de carbono preferentemente son aquéllos que tienen la capacidad de reducir hierro(III) en hierro(II).
- 40 Los hidratos de carbono o derivados de hidratos de carbonos usados preferentemente de acuerdo con la invención incluyen maltodextrina y jarabe de maltosa, así como jarabe de glucosa.
- 45 Los hidratos de carbono o bien derivados de los mismos se han descrito por ejemplo en Römpp-Lexikon, Biotechnologie und Gentechnik, Georg Thieme Verlag 1999, y en el libro de texto de Lebensmittelchemie, H.-D. Belitz y W. Grosch, 4ª edición, Springer-Verlag.
- 50 El término de las dextrinas es como se muestra en Römpp-Lexikon, Biotechnologie und Gentechnik (*ibid*) una designación acumulativa de distintos polímeros inferiores y superiores de unidades de D-glucosa de fórmula general  $(C_6H_{10}O_5)_n \times H_2O$ , que se producen en caso de hidrólisis incompleta de almidón, por ejemplo con ácidos diluidos, mediante acción de la temperatura o mediante acción de enzimas. Un hidrato de carbono preferente de acuerdo con la invención representa un almidón hidrolizado, preferentemente de manera incompleta, que presenta un valor DE entre 0 y 100. Éste incluye de acuerdo con la invención maltodextrinas y jarabes de maltosa, así como jarabes de glucosa. Las maltodextrinas especialmente preferentes de acuerdo con la invención se preparan preferentemente mediante escisión enzimática de almidón de maíz o de patata con alfa-amilasa. El grado de hidrólisis se indica habitualmente en estos productos mediante el denominado valor DE (equivalente de dextrosa). Para este fin se determina el aumento de la capacidad de reducción de una solución de almidón con hidrólisis progresiva. El almidón nativo tiene el valor DE = 0, tras la hidrólisis completa para obtener glucosa asciende el valor DE teórico a 100, y una escisión completa para dar maltosa conduce a un valor DE de 52,6. La maltodextrina y jarabe de maltosa de acuerdo con la invención presentan de manera conveniente un valor DE de aproximadamente 3 a 50. La transición entre maltodextrinas y jarabes de maltosa es a este respecto por regla general difuso. Las maltodextrinas presentan como consecuencia de su grado de hidrólisis más bajo de acuerdo con la naturaleza valores DE más bajos que los jarabes de maltosa. Los jarabes de glucosa presentan en general valores DE más altos que los jarabes de maltosa (en particular también más de 50), siendo difuso también en este caso en este sentido el paso entre jarabes de maltosa y jarabes de glucosa por regla general. En el contexto de la presente invención deben presentar los jarabes de glucosa valores DE de más de 50.
- 60 De acuerdo con la invención, las maltodextrinas y los jarabes de maltosa usados preferentemente presentan preferentemente valores DE de 5 a 45, de manera especialmente preferente de 7 a 40.
- 65

De acuerdo con la invención se determinan los equivalentes de dextrosa en particular de manera gravimétrica. Para ello se hacen reaccionar los hidratos de carbono en solución acuosa con solución de Fehling bajo ebullición. La reacción se realiza de manera cuantitativa, es decir hasta que ya no se produce ninguna decoloración de la solución de Fehling. El óxido de cobre(I) precipitado se seca a 105 °C hasta obtener un peso constante y se determina gravimétricamente. A partir de los valores obtenidos se calcula el contenido de glucosa (equivalente de dextrosa) como % en peso/peso de la sustancia seca de dextrina. Puede trabajarse por ejemplo con las siguientes soluciones: 25 ml de solución de Fehling I, mezclada con 25 ml de solución de Fehling II; 10 ml de solución acuosa de hidrato de carbono (10 % mol/vol) (solución de Fehling I: 34,6 g de sulfato de cobre(II) disueltos en 500 ml de agua; solución de Fehling II: 173 g de tartrato de sodio y potasio y 50 g de hidróxido de sodio, disueltos en 400 ml de agua).

También es posible determinar los valores DE según el procedimiento de Lane y Eynon de manera titulométrica (ISO 5377 - 1981 (E)), lo que conduce en primera aproximación a resultados comparables.

El peso molecular promediado en número de los hidratos de carbono usados preferentemente se encuentra de manera conveniente en hasta aproximadamente 50000.

Es objetivo de la invención también un procedimiento preferente para la preparación de un compuesto de complejo de hierro-hidrato de carbono, que comprende las etapas:

- a) preparar una solución o suspensión acuosa de un hidrato de carbono, que tiene la capacidad de reducir hierro(III) en hierro(II), seleccionado del grupo que está constituido por: almidones hidrolizados, maltodextrinas con un valor DE de 3 a 50, jarabes de maltosa con un valor DE de 3 a 50, jarabes de glucosa con un valor DE superior a 50,
- b) añadir una sal de hierro(III) con valor de pH constante en el intervalo de 7 - 13,
- c) calentar la solución o suspensión acuosa,
- d) enfriar la solución o suspensión acuosa y
- e) aislar el compuesto de complejo de hierro-hidrato de carbono formado.

De acuerdo con la invención pueden usarse en la etapa b) también mezclas de sales de hierro(II) y de hierro(III). A este respecto puede prescindirse del uso de hidratos de carbono reductores. Además es posible de acuerdo con la invención, añadir en la preparación de los compuestos de complejo de hierro-hidrato de carbono también agentes de reducción adicionales, tal como por ejemplo vitamina C, dihidroflavonas o hidroperóxidos, que provocan una reducción del hierro(III) en hierro(II).

En una forma de realización preferente del procedimiento de acuerdo con la invención, tras el enfriamiento de la solución o suspensión acuosa en la etapa d) se realiza la etapa d') del ajuste del valor de pH de la solución o suspensión acuosa hasta un valor fisiológicamente compatible preferentemente de aproximadamente 5 a 9.

Los sólidos formados eventualmente durante la reacción, se separan en particular tras la etapa d'), según lo cual puede hacerse precipitar el complejo de hierro y puede aislarse.

La adición de la sal de hierro(III) (o de la sal de hierro(II) o de una mezcla de sales de hierro(III) y de hierro(II)) en la etapa b) se realiza por ejemplo mediante adición gota a gota de una solución o suspensión con agitación. Como sales de hierro(III) (o sales de hierro(II)) pueden usarse preferentemente sales solubles en agua de ácidos inorgánicos u orgánicos o mezclas de los mismos, tal como haluros, por ejemplo cloruros o sulfatos. También pueden usarse hidróxidos de hierro en condiciones correspondientes. Preferentemente se usan sales fisiológicamente inocuas. De manera especialmente preferente se usa una solución acuosa de cloruro de hierro(III), preferentemente junto con un hidrato de carbono que presenta propiedades reductoras. Pueden usarse también soluciones de sulfato de Fe(III) y mezclas de soluciones de sal de hierro(III).

La adición de la sal de hierro(III) (o de la sal de hierro(II) o de una mezcla de sales de hierro(III) y de hierro(II)) se realiza de acuerdo con la invención de manera conveniente con valores de pH de 7 a 13, preferentemente con un valor de pH de 9 a 12. Para conseguir estos valores de pH y mantenerlo constante en el desarrollo de la reacción, se añaden convenientemente bases, tal como en particular hidróxidos alcalinos o alcalinotérreos, tal como hidróxido de sodio, potasio, calcio y magnesio, de manera especialmente preferente hidróxido de sodio o también carbonatos o bicarbonatos alcalinos o alcalinotérreos. Por ejemplo puede realizarse el procedimiento de modo que se calienta una solución acuosa de hidrato de carbono hasta la temperatura deseada de por ejemplo 50 a 70 °C y se añaden gota a gota base y solución de sal de hierro(III) de modo que se mantenga constante el valor de pH (por ejemplo con una desviación de como máximo una, preferentemente 0,5 unidades de valor de pH), y opcionalmente se mantiene esencialmente constante también la temperatura. Con este valor de pH reacciona la sal de hierro(III) (o la sal de hierro(II) o una mezcla de sal de hierro(III) y de hierro(II)) esencialmente con formación de enlaces de hidróxido de hierro(III) (o de hierro(II)). Al mismo tiempo tiene lugar también ya la formación de complejo con el hidrato de carbono.

Tras finalizar la adición de la solución de sal de hierro(III) (o de la solución de sal de hierro(II) o de una mezcla de soluciones de sal de (III) y de hierro(II)) así como de la solución de bases se calienta la solución o suspensión

- obtenida. Tiene lugar otra reacción, en la que preferentemente una parte del hierro(III) se reduce en hierro(II) mediante grupos aldehído contenidos en el hidrato de carbono usado. El calentamiento de la solución se realiza a este respecto preferentemente hasta temperaturas por encima de 80 °C, preferentemente por encima de 90 °C de manera especialmente preferente en el punto de ebullición de agua (100 ° con presión normal). El tratamiento con calor de la etapa c) se realiza de manera conveniente durante al menos 30 min. El tratamiento con calor en general no dura más de 5 h. A continuación se enfría la solución, preferentemente hasta de 0 °C a 30 °C, en particular 25 °C (temperatura ambiente).
- Tras realizar la reacción se enfría la solución o suspensión obtenida y eventualmente se diluye. Tras el enfriamiento se ajusta el pH preferentemente hasta un valor fisiológicamente compatible entre 5 y 9, preferentemente 5,5 y 8,5. Como ácidos pueden usarse ácidos inorgánicos u orgánicos o mezclas de los mismos, en particular ácidos hidrohalegenados, tal como cloruro de hidrógeno o bien ácido clorhídrico acuoso, o ácido sulfúrico. A continuación pueden separarse sólidos posiblemente existentes e impurezas, por ejemplo mediante filtración o centrifugación.
- En las condiciones mencionadas anteriormente puede obtenerse el compuesto de complejo de hierro-hidrato de carbono de acuerdo con la invención con su contenido de al menos el 2 % en peso de hierro(II), con respecto a la cantidad de hierro.
- Los compuestos de complejo de hierro-hidrato de carbono de acuerdo con la invención son en general muy solubles en agua. Esto significa de acuerdo con la invención que se disuelven en 100 g de agua a 25 ° preferentemente más de 30 g, más preferentemente más de 35 g, de manera especialmente preferente más de 40 g del compuesto de complejo de hierro-hidrato de carbono de acuerdo con la invención. Como máximo asciende la solubilidad por ejemplo a aproximadamente de 100 g a 120 g en cada caso por 100 g de agua a 25 °C.
- Las soluciones obtenidas preferentemente de acuerdo con la invención de los compuestos de complejo de hierro-hidrato de carbono pueden usarse directamente para la preparación de fármacos. Las soluciones se purifican para ello mediante osmosis inversa o diálisis. La purificación puede servir en particular para la separación de sales. Sin embargo es también posible aislar los compuestos de complejo de hierro(III)(II)-hidrato de carbono en primer lugar a partir de la solución, por ejemplo mediante precipitación con un alcohol, tal como un alcanol, por ejemplo etanol o propanol. El complejo de hierro de acuerdo con la invención así obtenido puede tratarse posteriormente de manera adicional a la purificación posterior, por ejemplo mezclándose éste con etanol, filtrándose y secándose a vacío. El aislamiento puede realizarse también mediante secado por pulverización tras la osmosis inversa o diálisis de la solución que contiene compuestos de complejo de hierro-hidrato de carbono.
- Es también objeto de la invención un fármaco que contiene un compuesto de complejo de hierro-hidrato de carbono de acuerdo con la invención. A partir del compuesto de complejo de hierro-hidrato de carbono de acuerdo con la invención pueden prepararse en particular soluciones acuosas estériles.
- Las soluciones de acuerdo con la invención son adecuadas en particular para la administración oral, sin embargo pueden usarse también por vía parenteral para inyecciones o infusiones, por ejemplo por vía intravenosa o por vía intramuscular.
- La preparación de soluciones que pueden administrarse por vía parenteral puede realizarse de manera habitual, eventualmente con uso conjunto de adiciones habituales para soluciones parenterales. Las soluciones pueden formularse de modo que pueden administrarse como tales mediante inyección o como infusión, por ejemplo en solución de cloruro de sodio.
- Para la administración oral pueden prensarse los complejos de acuerdo con la invención de manera habitual con excipientes habituales para dar comprimidos o pueden introducirse en cápsulas.
- Son adecuados por ejemplo también preparados que son estables durante un espacio de tiempo más largo, tal como comprimidos (comprimidos para masticar, comprimidos de película, comprimidos efervescentes), granulados efervescentes, mezclas de polvo, sobres en los que se encuentran el complejo de hierro(III)(II).
- Las formas de dosificación unitarias sólidas para la administración oral contienen por ejemplo de 40 mg a 120 mg, más preferentemente de 60 mg a 100 mg de hierro.
- Preferentemente, sin embargo, se administran por vía oral soluciones acuosas en forma de formulaciones bebibles tal como jarabe, elixir, solución, suspensión o zumo.
- Los fármacos de acuerdo con la invención pueden contener eventualmente otras partes constituyentes tal como vehículos o bien coadyuvantes farmacéuticos habituales, tal como aglutinantes o bien agentes de deslizamiento, agentes diluyentes, agentes disgregantes, cargas etc.. Los comprimidos pueden estar revestidos con agentes formadores de película habituales. Además pueden añadirse aromas, sustancias de sabor y colorantes, en caso necesario.

El fármaco de acuerdo con la invención puede contener eventualmente también otras partes constituyentes farmacológicamente eficaces, que se seleccionan del grupo que está constituido por vitaminas tal como ácido ascórbico, oligoelementos, sustancias minerales, nutrientes y cofactores. La/las otras partes constituyentes farmacológicamente eficaces son preferentemente las vitaminas  $\beta$ -caroteno, tiamina (vitamina B1), riboflavina (vitamina B2), piridoxina (vitamina B6), cianocobalamina (vitamina B12), colecalfiferol (vitamina D3),  $\alpha$ -tocoferol (vitamina E), biotina (vitamina H), los cofactores ácido pantoténico, nicotinamida, ácido fólico, los oligoelementos/minerales cobre, manganeso, cinc, calcio, fósforo y/o magnesio y los nutrientes aminoácidos, oligopéptidos, hidratos de carbono y grasas, eventualmente en forma de sales fisiológicamente compatibles. Como sales fisiológicamente compatibles se tienen en cuenta todas las sales fisiológicamente compatibles habituales, preferentemente sales de ácido o bases inorgánicas tal como clorhidratos, sulfatos, cloruros, fosfatos, hidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, hidróxidos o sales de ácidos orgánicos tal como por ejemplo acetatos, fumaratos, maleatos, citratos etc.. Las otras partes constituyentes farmacológicamente eficaces pueden encontrarse también como hidratos o solvatos. El fósforo se añade preferentemente en forma de fosfatos o hidrogenofosfatos.

Los "compuestos de valencia mixta" de acuerdo con la invención son estables y pueden emitir de manera dirigida hierro(II) o hierro(III) en un entorno fisiológico. Sin estar unido a una teoría, en los compuestos de acuerdo con la invención se encuentra el hidróxido de hierro polinuclear, al que están unidos hidratos de carbono de manera completa y/o a través de enlaces por puente de hidrógeno, como un tipo de matriz química. En los compuestos de complejo de hierro-hidrato de carbono de acuerdo con la invención se encuentra además de hierro(III) también hierro(II), que sin embargo en esta forma presenta sorprendentemente una toxicidad reducida.

La mayoría de los compuestos de complejo de hidróxido de hierro-hidrato de carbono de acuerdo con la invención presenta un valor LD<sub>50</sub> de aproximadamente 200 mg de Fe/kg de peso corporal a 600 mg de Fe/kg de peso corporal. Este valor LD<sub>50</sub> se determina por vía intravenosa en ratones. En comparación con esto asciende por ejemplo el valor LD<sub>50</sub> del sulfato de Fe(II) únicamente a 11 mg de Fe/kg de peso corporal determinado igualmente por vía intravenosa en ratones (Berenbaum *et al.* 1960 citado en P. Geisser, M. Baer, E. Schraub: *Arzneimittelforschung Drug Research* 42 (II), 12, 1439-1452 (1992).

Es objeto de la invención también el uso de los complejos de hierro(III)-hierro(II)-hidrato de carbono de acuerdo con la invención para el tratamiento y la profilaxis de anemias por deficiencia de hierro o bien para la preparación de fármacos para el tratamiento de anemias por deficiencia de hierro. Los fármacos son adecuados para su uso en la medicina humana y la medicina veterinaria.

Los compuestos de complejo de hierro-hidrato de carbono de acuerdo con la invención son adecuados por consiguiente también para la preparación de un medicamento para el tratamiento de pacientes que padecen de síntomas de una anemia por deficiencia de hierro, tal como por ejemplo: fatiga, falta de energía, dificultades de concentración, eficiencia cognitiva baja, dificultades para encontrar las palabras correctas, falta de memoria, palidez poco natural, irritabilidad, aceleración de la frecuencia cardíaca (taquicardia), lengua escocida o hinchada, bazo agrandado, antojos de embarazada (pica), dolores de cabeza, pérdida del apetito, elevada propensión a infecciones, estados de ánimo depresivos.

Los compuestos de complejo de hierro-hidrato de carbono de acuerdo con la invención son adecuados además para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en embarazadas, de la anemia por deficiencia de hierro latente en niños y adolescentes, de la anemia por deficiencia de hierro como consecuencia de anomalías gastrointestinales, de la anemia por deficiencia de hierro como consecuencia de pérdidas de sangre, tal como mediante hemorragias gastrointestinales (por ejemplo como consecuencia de úlceras, carcinomas, hemorroides, trastornos inflamatorios, toma de ácido acetilsalicílico), menstruación, heridas, anemia por deficiencia de hierro como consecuencia de psoriasis (síndrome de mala absorción), anemia por deficiencia de hierro como consecuencia de la absorción de hierro reducida en la alimentación, en particular en niños y adolescentes que comen de manera selectiva, inmunodeficiencias provocadas por anemia por deficiencia de hierro, alteración de la capacidad cognitiva provocada por anemia por deficiencia de hierro, síndrome de las piernas inquietas.

Los compuestos de complejo de hierro-hidrato de carbono usados de acuerdo con la invención se administran en particular por vía oral o parenteral. La dosis diaria asciende por ejemplo a entre 10 y 500 mg de hierro(III)/(II) por día de aplicación. Los pacientes con deficiencia de hierro o anemia por deficiencia de hierro toman por ejemplo de 2 a 3 veces al día en cada caso 100 mg de hierro(III)/(II) y las embarazadas de 1 a 2 veces al día 60 mg de hierro(III)/(II) (en cada caso calculado como hierro(III)/(II), no como complejo).

La administración puede realizarse sin dudar durante un espacio de tiempo de varios meses hasta la mejora del nivel de hierro, reflejado por ejemplo por el valor de hemoglobina, la saturación de transferrina y el valor de ferritina de los pacientes o para la mejora deseada de una alteración provocada por anemia por deficiencia de hierro del rendimiento cerebral, de la respuesta inmunitaria o de los síntomas del síndrome de piernas inquietas.

El preparado de acuerdo con la invención puede ingerirse por niños, jóvenes y adultos.

El uso de acuerdo con la invención discurre en particular por medio de la mejora de los valores de hierro,

hemoglobina, ferritina y transferrina, que va acompañada en particular en el caso de adolescentes y niños sin embargo también en el caso de adultos de una mejora en el test de memoria a corto plazo (STM), en el test de memoria a largo plazo (LTM), en el test de las matrices progresivas según Raven, en la escala de inteligencia de adultos Welschers (WAIS) y/o en coeficientes emocionales (Baron EQ-i, test YV; versión para jóvenes), o una mejora del nivel de neutrófilos, del nivel de anticuerpos y/o de la función linfocitaria.

#### Ejemplos de preparación:

Los resultados de los ejemplos 1 a 4 están resumidos en la tabla 1.

Las indicaciones de porcentaje se refieren a porcentajes en masa.

#### Ejemplo 1

Se disuelven 300 g de dextrina (valor DE 33) en 750 ml de agua a 60 °C. Se dosifican 341 g de FeCl<sub>3</sub> al 12 % y 444 g de NaOH al 30 % en el intervalo de 30 min a 60 °C y un valor de pH constante de 11 ± 0,5. La solución de reacción se calienta hasta 100 °C y se mantiene durante 30 min a esta temperatura. La solución de reacción se enfría hasta 25 °C y se ajusta el valor de pH con HCl al 20 % de 7,9 a 8,0. La solución se centrifuga durante 30 min con 7000 r/min y a continuación se filtra a través de un filtro AF-50. El producto se hace precipitar mediante adición de etanol al 92 % en la relación de volumen 1 : 2,4 (solución de reacción : etanol) y tras un tiempo de deposición de 1 hora se aísla. El producto bruto aceitoso se mezcla con etanol al 92 % hasta obtener como resultado un sólido (2 x 200 ml), se filtra y a continuación se seca durante 16 horas a 50 °C y 125 mbar. Se obtienen 126 g de un polvo amorfo, negro.

#### Ejemplo 2

Se disuelven 194 g de dextrina (valor DE 33) en 387 ml de agua a 60 °C. Se dosifican 176 g de FeCl<sub>3</sub> al 12 % y 229 g de NaOH al 30 % en el intervalo de 30 min a 60 °C y un valor de pH constante de 11 ± 0,5. La solución de reacción se calienta hasta 100 °C y se mantiene durante 30 min a esta temperatura. La solución de reacción se enfría hasta 25 °C y se ajusta el valor de pH con NaOH al 30 % de 7,2 a 8,0. La solución se filtra a través de un filtro AF-50. El producto se hace precipitar mediante adición de etanol al 92 % en la relación de volumen 1 : 2,4 (solución de reacción : etanol) y tras un tiempo de deposición de 1 hora se aísla. El producto bruto aceitoso se mezcla con etanol al 92 % hasta obtener como resultado un sólido (4 x 200 ml), se filtra y a continuación se seca durante 16 horas a 50 °C y 125 mbar. Se obtienen 75 g de un polvo amorfo, negro.

#### Ejemplo 3

Se disuelven 300 g de dextrina [valor DE 11) en 1200 ml de agua a 60 °C. Se dosifican 660 g de FeCl<sub>3</sub> al 6,2 % y 440 g de NaOH al 30 % en el intervalo de 30 min a 60 °C y un valor de pH constante de 11 ± 0,5. La solución de reacción se calienta hasta 100 °C y se mantiene durante 30 min a esta temperatura. La solución de reacción se enfría hasta 25 °C y se ajusta el valor de pH con HCl al 20 % de 9,4 a 8,0. La solución se centrifuga durante 30 min con 7000 r/min y a continuación se filtra a través de un filtro AF-50. Se hacen precipitar 1400 ml de la solución de reacción mediante adición de etanol al 92 % en la relación en volumen 1 : 2,4 (solución de reacción : etanol) y tras un tiempo de deposición de 1 hora se aísla. El producto bruto aceitoso se mezcla con etanol al 92 % hasta obtener como resultado un sólido (300 ml), se filtra y a continuación se seca durante 16 horas a 50 °C y 125 mbar. Se obtienen 50 g de un polvo amorfo, negro.

#### Ejemplo 4

Se disuelven 251 g de jarabe de maltosa (solución acuosa al 80 % - valor DE 39) en 1200 ml de agua a 60 °C. El valor de pH de la solución se ajusta con 16 ml de NaOH al 30 % NaOH hasta 11,0. Se dosifican 600 g de FeCl<sub>3</sub> al 6,2 % y 372 g de NaOH al 30 % en el intervalo de 60 min a 60 °C y un valor de pH constante de 11 ± 0,2. La solución de reacción se calienta hasta 100 °C y se mantiene durante 30 min a esta temperatura. La solución de reacción se enfría hasta 25 °C y se ajusta el valor de pH con HCl al 20 % de 7,9 a 6,0. La solución se filtra a través de un filtro AF-50. Una mitad de la solución de reacción se hace precipitar mediante adición de etanol al 92 % en la relación en volumen de 1 : 2,4 (solución de reacción : etanol) y tras un tiempo de deposición de 1 hora se aísla el producto. El producto bruto aceitoso se mezcla con etanol al 92 % hasta obtener como resultado un sólido (300 ml), se filtra y a continuación se seca durante 16 horas a 50 °C y 125 mbar. Se obtienen 37 g de un polvo amorfo, negro.

Tabla 1:

Parámetro	Ejm. 1	Ejm. 2	Ejm. 3	Ejm. 4
Contenido de Fe (%)	20,7	16,9	18,1	25,9
Contenido de Fe(III) (%)	15,5	11,7	16,7	22,1
Contenido de Fe(II) (%)	5,2	5,2	1,4	3,8
Relación Fe(III)/Fe(II)	75 / 25	69 / 31	92 / 8	85 / 15
Contenido de NaCl (%)	2,5	2,4	3,2	1,6
Contenido de hidrato de carbono <sup>1</sup> (%)	57	63	63	53
pH	8,3	8,7	8,4	6,3
M <sub>w</sub> <sup>2</sup>	16000	18000	43000	16000
M <sub>n</sub> <sup>2</sup>	10000	12000	18000	11000
P <sup>3</sup>	1,6	1,5	2,5	1,4
Rendimiento de Fe (%)	64	60	33	52

1) contenido de carbono determinado según la norma ASTM D5291 y calculado con respecto a anhidroglucosa.  
2) determinado mediante CPG frente a pululano como patrón  
3) P = M<sub>w</sub> / M<sub>n</sub> (polidispersidad)

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Compuesto de complejo de hierro-hidrato de carbono, **caracterizado por que** la proporción de hierro(II) con respecto a la cantidad total del hierro en el compuesto de complejo asciende a al menos el 2 % en peso, en donde los hidratos de carbono se seleccionan de almidones hidrolizados, maltodextrinas con un valor DE de 3 a 50, jarabes de maltosa con un valor DE de 3 a 50, jarabes de glucosa con un valor DE superior a 50 y ciclodextrinas.
- 10 2. Compuesto de complejo de hierro-hidrato de carbono según la reivindicación 1, **caracterizado por que** la proporción de hierro(II) con respecto a la cantidad total del hierro en el compuesto de complejo asciende a del 3 % al 50 % en peso.
- 15 3. Compuesto de complejo de hierro-hidrato de carbono según las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado por que** la proporción del hidrato de carbono (contenido de carbono determinado según la norma ASTM D5291 y calculado con respecto a anhidroglucosa), con respecto al compuesto de complejo de hierro-hidrato de carbono asciende a del 10 % al 80 % en peso.
- 20 4. Compuesto de complejo de hierro-hidrato de carbono según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado por que** la proporción del hierro, con respecto al compuesto de complejo de hierro-hidrato de carbono asciende a del 5 % al 40 % en peso.
- 25 5. Compuesto de complejo de hierro-hidrato de carbono según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado por que** contiene
- del 5 % al 40 % en peso de hierro, del cual del 3 % al 50 % en peso con respecto a la cantidad de hierro total se encuentra en forma de hierro(II),
  - del 10 % al 80 % en peso de uno o varios hidratos de carbono (contenido de carbono determinado según la norma ASTM D5291 y calculado con respecto a anhidroglucosa),
  - resto: oxígeno e hidrógeno en forma unida (excepto en hidratos de carbono) así como eventualmente otros elementos.
- 30 6. Compuesto de complejo de hierro-hidrato de carbono según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado por que** éste contiene
- del 10 % al 30 % en peso de hierro, del cual del 5 % al 40 % en peso con respecto a la cantidad de hierro total se encuentra en forma de hierro(II),
  - del 20 % al 70 % en peso de uno o varios hidratos de carbono (contenido de carbono determinado según la norma ASTM D5291 y calculado con respecto a anhidroglucosa),
  - resto: oxígeno e hidrógeno en forma unida (excepto en hidratos de carbono) así como eventualmente otros elementos.
- 35 40 7. Compuesto de complejo de hierro-hidrato de carbono según una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado por que** su peso molecular promediado en peso asciende a de 10 a 80 kDa, determinado mediante cromatografía de permeación en gel frente a pululano como patrón.
- 45 8. Compuesto de complejo de hierro-hidrato de carbono según una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado por que** el hidrato de carbono es almidón hidrolizado.
- 50 9. Procedimiento para la preparación de un compuesto de complejo de hierro-hidrato de carbono según una de las reivindicaciones anteriores, que comprende las etapas:
- a) preparar una solución o una suspensión acuosas de un hidrato de carbono, que tiene la capacidad de reducir hierro(III) en hierro(II), seleccionado del grupo que está constituido por: almidones hidrolizados, maltodextrinas con un valor DE de 3 a 50, jarabes de maltosa con un valor DE de 3 a 50, jarabes de glucosa con un valor DE superior a 50,
  - 55 b) añadir una sal de hierro(III) con valor de pH constante en el intervalo de 7-13,
  - c) calentar la solución o la suspensión acuosas,
  - d) enfriar la solución o la suspensión acuosas y
  - e) aislar el compuesto de complejo de hierro-hidrato de carbono formado.
- 60 10. Procedimiento para la preparación de un compuesto de complejo de hierro-hidrato de carbono según una de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende las etapas:
- a) preparar una solución o una suspensión acuosas de un hidrato de carbono no reductor,
  - 65 b) añadir una sal de hierro(III) en la mezcla con una sal de hierro(II) con valor de pH constante en el intervalo de 7-13,
  - c) calentar la solución o la suspensión acuosas,

- d) enfriar la solución o la suspensión acuosas y
- e) aislar el compuesto de complejo de hierro-hidrato de carbono formado.

- 5 11. Procedimiento para la preparación de un compuesto de complejo de hierro-hidrato de carbono según una de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende las etapas:
- a) preparar una solución o una suspensión acuosas de un hidrato de carbono no reductor,
  - b) añadir una sal de hierro(III) y un agente reductor, seleccionado de vitamina C, dihidroflavonas e hidroperóxidos, preferentemente con valor de pH constante en el intervalo de 7-13,
  - 10 c) calentar la solución o la suspensión acuosas,
  - d) enfriar la solución o la suspensión acuosas y
  - e) aislar el compuesto de complejo de hierro-hidrato de carbono formado.
- 15 12. Procedimiento según la reivindicación 9, **caracterizado por que** comprende tras el enfriamiento de la solución o la suspensión acuosas en la etapa d) la etapa d') del ajuste del valor de pH de la solución o la suspensión acuosas hasta un valor entre 5 y 9.
- 20 13. Procedimiento según las reivindicaciones 9 o 12, **caracterizado por que** la sal de hierro(III) se selecciona del grupo que está constituido por cloruro de hierro(III) y sulfato de hierro(III).
- 25 14. Procedimiento según una de las reivindicaciones 9, 12 o 13, **caracterizado por que** en la etapa c) la solución o la suspensión acuosas se calientan hasta más de 80 °C durante al menos 30 min.
- 30 15. Procedimiento según una de las reivindicaciones 9 o 12 a 13, **caracterizado por que** durante la adición de la sal de hierro(III) en la etapa b) y durante el calentamiento en la etapa c) se mantiene constante el valor de pH.
- 35 16. Procedimiento según una de las reivindicaciones 13 a 15, **caracterizado por que** se separan sólidos eventualmente existentes tras la etapa d'), tras lo cual se hace precipitar y se separa el compuesto de complejo de hierro-hidrato de carbono a partir de la solución obtenida.
- 40 17. Procedimiento según la reivindicación 16, **caracterizado por que** la separación de los sólidos se realiza mediante filtración o centrifugación.
- 45 18. Procedimiento según las reivindicaciones 16 o 17, **caracterizado por que** la precipitación del compuesto de complejo de hierro-hidrato de carbono se realiza con uno o varios alcoholes, tal como etanol o propanol.
- 50 19. Procedimiento según al menos una de las reivindicaciones 16 a 18, **caracterizado por que** el compuesto de complejo de hierro-hidrato de carbono aislado a continuación se mezcla con etanol, se filtra y se seca a vacío.
- 55 20. Fármaco que contiene un compuesto de complejo de hierro-hidrato de carbono según una de las reivindicaciones 1 a 8.
- 60 21. Compuesto de complejo de hierro-hidrato de carbono según una de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso como fármaco.
- 65 22. Compuesto de complejo de hierro-hidrato de carbono según una de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en el tratamiento de anemias por deficiencia de hierro.
23. Compuesto de complejo de hierro-hidrato de carbono según las reivindicaciones 21 o 22 para la administración oral o parenteral.
24. Compuesto de complejo de hierro-hidrato de carbono según una de las reivindicaciones 21 a 23, en el que la forma de dosificación usada es una formulación líquida, incluyendo una formulación bebible, tal como un jarabe, un elixir, una solución, una suspensión, un zumo.
25. Compuesto de complejo de hierro-hidrato de carbono según una de las reivindicaciones 21 a 24, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de pacientes que padecen síntomas de una anemia por deficiencia de hierro.
26. Compuesto de complejo de hierro-hidrato de carbono para su uso según la reivindicación 25, en el que los síntomas incluyen: fatiga, falta de energía, dificultades de concentración, eficiencia cognitiva baja, dificultades para encontrar las palabras correctas, falta de memoria, palidez poco natural, irritabilidad, aceleración de la frecuencia cardíaca (taquicardia), lengua escocida o hinchada, bazo agrandado, antojos de embarazada (pica), dolores de cabeza, pérdida del apetito, elevada propensión a infecciones, estados de ánimo depresivos.

27. Compuesto de complejo de hierro-hidrato de carbono según una de las reivindicaciones 21 a 26 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en embarazadas, de la anemia por deficiencia de hierro latente en niños y adolescentes, de la anemia por deficiencia de hierro como consecuencia de anomalías gastrointestinales, de la anemia por deficiencia de hierro como consecuencia de pérdidas de sangre, tal como mediante hemorragias gastrointestinales (por ejemplo como consecuencia de úlceras, carcinomas, hemorroides, trastornos inflamatorios, toma de ácido acetilsalicílico), menstruación, heridas, anemia por deficiencia de hierro como consecuencia de psilosis (síndrome de mala absorción), anemia por deficiencia de hierro como consecuencia de la absorción de hierro reducida en la alimentación, en particular en niños y adolescentes que comen de manera selectiva, inmunodeficiencias provocadas por anemia por deficiencia de hierro, alteración de la capacidad cognitiva provocada por anemia por deficiencia de hierro, síndrome de las piernas inquietas.