

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 788 138**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/295 (2006.01)

A61P 7/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.07.2016 PCT/IB2016/054199**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.01.2017 WO17013542**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.07.2016 E 16760158 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.02.2020 EP 3236949**

54 Título: **Producto a base de quelato de hierro bisglicinato y ácido algínico y/o sus sales solubles en agua, sus formulaciones y sus usos farmacéuticos**

30 Prioridad:

17.07.2015 IT UB20152290

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

20.10.2020

73 Titular/es:

**LABORATORI BALDACCI S.P.A. (100.0%)
Via San Michele Degli Scalzi, 73
56124 Pisa, IT**

72 Inventor/es:

BALDACCI, MASSIMO

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 788 138 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

Producto a base de quelato de hierro bisglicinato y ácido algínico y/o sus sales solubles en agua, sus formulaciones y sus usos farmacéuticos

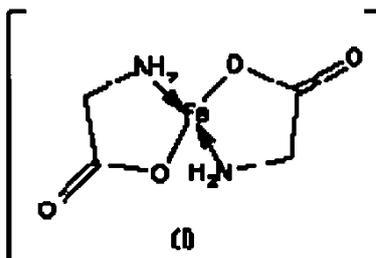
5 El objeto de la presente invención es una forma farmacéutica sólida oral que comprende un producto obtenible mediante secado por atomización de una solución acuosa que comprende quelato de hierro bisglicinato y ácido algínico y/o sus sales solubles en agua, preferentemente alginato de sodio, alginato de potasio y/o alginato de magnesio, opcionalmente junto con excipientes fisiológicamente aceptables, en la que la relación en peso entre el quelato de hierro bisglicinato y el ácido algínico y/o sus sales solubles en agua está comprendida en el intervalo de 1-2:1-3, y la forma farmacéutica sólida oral antes mencionada para su uso en la prevención y/o el tratamiento de anemia, preferentemente anemia sideropénica, en seres humanos.

La administración oral de sales de hierro ha sido reconocida desde hace tiempo como el tratamiento de elección para tratar la anemia en los seres humanos.

Se utilizan generalmente sales inorgánicas de hierro divalente que, en la mayoría de los casos, presentan una baja biodisponibilidad y efectos secundarios en un alto porcentaje de pacientes.

15 En la bibliografía se ha informado de cómo el producto quelato de hierro bisglicinato (Ferrochel®) difiere significativamente de las demás sales ferrosas, tanto en lo que respecta al aumento de la absorción a través de la mucosa gastrointestinal como a la mejora del perfil de seguridad, como se indica a continuación.

El quelato de hierro bisglicinato tiene la siguiente fórmula estructural (I):



20 Este compuesto y su estructura son bien conocidos desde hace mucho tiempo (Ashmed S.D. The chemistry of ferrous bis-glycinate chelate, Arch. Latino Am. De Nutr., 2001, 51(1), 7-12; Coplin et al. Tolerability of Iron: a comparison of bis-glycino iron II and ferrous sulphate, Clinical Therapeutics, vol. 13, n.5, 606-612, 1991).

25 El quelato de hierro bisglicinato es un complejo de quelatos bastante soluble caracterizado por un centro de metal, Fe(II), tetracoordinado por dos quelantes idénticos (glicina). El enlace dativo del átomo de nitrógeno contribuye a estabilizar la energía de las órbitas del centro metálico y la geometría del ligando mediante la formación de un anillo de cinco átomos.

30 Este compuesto también es conocido por su tolerabilidad, seguridad y alta biodisponibilidad (Jeppsen R. B. Toxicology and safety of Ferrochel and other iron amino acids chelates, Arch. Latino Am. de Nutr., 2001, 51(1), 26-34; Opinión del Grupo científico sobre aditivos alimentarios, coadyuvantes de elaboración y materiales en contacto con los alimentos a petición de la Comisión relacionada con: El bisglicinato ferroso como fuente de hierro para su uso en la fabricación de alimentos y en suplementos alimentarios, EFSA Journal, 2006, 299, 1-17).

35 Los datos de la literatura muestran que tal complejo de quelatos tiene una mayor biodisponibilidad con respecto a las sales minerales de hierro, como el sulfato ferroso, ya que se absorbe tal cual a nivel de la mucosa intestinal y, por lo tanto, no sufre ninguna modificación química en el aparato gastrointestinal (Pineda O. et al., Effectiveness of iron amino acids chelate on the treatment of iron deficiency anaemia in adolescents, Journal of appl. Nutr., Vol. 46, Números 1-2, 1994; Pineda O., Effectiveness of treatment of iron deficiency anaemia in infants and young children with ferrous bis-glycinate chelate, Nutrition, 17(5), 2001, 381-84).

40 La estabilidad del enlace, demostrada por el hecho de que el producto no se somete a hidrólisis a diferentes valores de pH del tracto gastrointestinal, y el bajo peso molecular (204 g/mol) permiten la máxima absorción cuando se administra por vía oral (DeWayne H.A., The absorption and metabolism of iron amino acid chelate, Arch. Latino Am. de Nutr., 2001, 51(1), 13-21; Marchetti M y otros, Comparación de las tasas de degradación vitamínica cuando se mezclan con sulfatos metálicos o quelatos de aminoácidos metálicos, J. Food Comp. Anal., 2000, 13, 875-884).

45 También se hace referencia al CN 1 957 756 A, que revela un producto sólido oral antianémico preparado mediante el secado por atomización de una solución acuosa que comprende quelato de hierro bis(glicinato), maltodextrina, un antioxidante y un agente antiaglomerante.

Además, la absorción oral del quelato de hierro bisglicinato no muestra ninguna interferencia con la comida u otros principios activos.

5 Sin embargo, el quelato de hierro bisglicinato, al igual que otros productos que contienen hierro, tiene un sabor muy desagradable, característico del complejo de hierro que contiene y, más en general, de todos los productos que contienen hierro que, notoriamente, no son por lo tanto fáciles de administrar debido a su baja palatabilidad.

Además, también se han destacado efectos secundarios como la acidez estomacal, aunque en un porcentaje mucho menor y con menor gravedad que otras sales de hierro. En particular, para el quelato de hierro bisglicinato estos efectos secundarios se muestran cuando el mismo se usa en altas dosis.

10 Por consiguiente, se considera necesario un producto a base de quelato de hierro bisglicinato para la prevención y/o el tratamiento de la anemia, preferentemente anemia sideropénica, en seres humanos, que se absorba fácilmente, sea seguro, tenga una mejor palatabilidad, se administre por vía oral y esté libre de efectos secundarios después de su administración.

15 Según la presente invención, el término "anemia" comprende la anemia sideropénica, la anemia aplásica, la anemia por carencia de vitaminas y/o folatos (como, por ejemplo, la anemia perniciosa), la anemia por enfermedades crónicas (como, por ejemplo, el SIDA, el cáncer o la hepatitis) y la anemia hemolítica; se refiere preferentemente a la anemia sideropénica.

La anemia sideropénica es una forma de anemia caracterizada por una disminución significativa de la hemoglobina en la sangre circulante, causada por la deficiencia de hierro.

20 Por lo tanto, se ha encontrado sorprendentemente un producto estable basado en el quelato de hierro bisglicinato y el ácido algínico y/o sus sales solubles en agua, preferentemente alginato de sodio, alginato de potasio y/o alginato de magnesio, que responde a las necesidades indicadas anteriormente.

El ácido algínico es un copolímero compuesto por una serie de polianiones polisacáridos formados por unidades repetidas de β -D-ácido manurónico y α -L-ácido glucurónico unidos entre sí por enlaces 1→4.

25 El producto está aislado de varias especies de algas y tiene un peso molecular promedio que puede variar desde unos pocos miles de Dalton (Da) hasta 350.000 Da.

Las propiedades físicas y químicas del ácido algínico dependen de la relación entre el ácido glucurónico y el ácido D-mannurónico.

30 El producto está reconocido por la FDA como un producto seguro desde el punto de vista toxicológico, es decir, se define como GRAS (Generally Referred as Safe), y se utiliza en la terapia como la sal de sodio en los trastornos relacionados con la secreción de ácido, el reflujo gastroesofágico, las acidez y la regurgitación ácida.

Los alginatos son sales del ácido algínico. Los alginatos de metales alcalinos, en particular el alginato de sodio, el alginato de potasio y el alginato de magnesio son solubles en agua, mientras que el alginato de calcio no es soluble en agua.

35 El producto a base de quelato de hierro bisglicinato y ácido algínico y/o sus sales solubles en agua, comprendido en la forma farmacéutica sólida oral objeto de la presente invención, se caracteriza por obtenerse mediante un proceso de secado por atomización de una solución acuosa compuesta de quelato de hierro bisglicinato y ácido algínico y/o sus sales solubles en agua.

40 El producto así obtenido, completamente seguro desde el punto de vista toxicológico (seguridad), se caracteriza por una elevada superficie que permite su rápida absorción, con propiedades protectoras a nivel de la propia mucosa gastrointestinal. Además, este producto tiene una mejor palatabilidad en comparación con el quelato de hierro bisglicinato solo, lo que permite su uso en formulaciones bucales y masticables, logrando una mejor adherencia al esquema médico (cumplimiento) por parte del paciente.

45 El ácido algínico y/o sus sales solubles en agua, preferentemente alginato de sodio, alginato de potasio y/o alginato de magnesio, particularmente preferido para el secado por atomización con el quelato de hierro bisglicinato tiene una baja viscosidad, con un peso molecular preferentemente comprendido entre 10.000 y 15.000 Da (por ejemplo, Protanal® LFR), pero también pueden utilizarse el ácido algínico y/o sus sales solubles en agua con un peso molecular preferentemente comprendido entre 40.000 y 50.000 Da (por ejemplo, Protanal® LFR 5/60), comprendido entre 90.000 y 200.000 Da (por ejemplo, Protanal® CR 8133) o comprendido entre 250.000 y 350.000 Da (por ejemplo, Protanal® CR 8233).

50 Por lo tanto, el peso molecular del ácido algínico y/o sus sales solubles en agua, preferentemente alginato de sodio, alginato de potasio y/o alginato de magnesio, utilizable para el secado por atomización del quelato de hierro bisglicinato para obtener el producto según la presente invención está comprendido entre 10.000 y 350.000 Da, preferentemente entre 10.000 y 250.000 Da, siendo el intervalo entre 10.000 y 15.000 Da el más preferido. La proporción en peso entre

el hierro bis-glicinato quelato y el ácido alginico y/o el agua-sales solubles del mismo, preferentemente alginato de sodio, alginato de potasio y/o alginato de magnesio, en el producto obtenido mediante secado por atomización está comprendido en el intervalo de 1-2:1-3, y es preferentemente 1:1, 1:2 o 2:3.

5 La peculiaridad del proceso de secado por atomización de una solución acuosa que comprende el quelato de hierro bisglicinato y el ácido alginico y/o sus sales solubles en agua, preferentemente alginato de sodio, alginato de potasio y/o alginato de magnesio, es la obtención de un polvo seco en el que se mantiene la proporción en peso presente en la solución acuosa de partida.

10 Por lo tanto, las relaciones en peso entre el quelato de hierro bisglicinato y el ácido alginico y/o sus sales solubles en agua, preferentemente alginato de sodio, alginato de potasio y/o alginato de magnesio, en la solución acuosa utilizada para el secado por atomización están comprendidas en el intervalo de 1-2:1-3, y preferentemente son 1:1, 1:2, o 2:3.

15 En particular, se prefiere un producto obtenido por secado por atomización de una solución acuosa que contiene quelato de hierro bisglicinato y ácido alginico y/o sus sales solubles en agua, preferentemente alginato de sodio, alginato de potasio y/o alginato de magnesio, con un peso molecular comprendido entre 10.000 y 15.000 Da, en el que la relación en peso entre el quelato de hierro bisglicinato y el ácido alginico y/o sus sales solubles en agua, preferentemente alginato de sodio, alginato de potasio y/o alginato de magnesio, está comprendida en el intervalo de 1-2:1-3, y preferentemente es 1:1, 1:2 o 2:3.

20 El más preferido es un producto obtenido por secado por atomización de una solución acuosa que contiene quelato de hierro bisglicinato y alginato de sodio (Protanal® LFR), con un peso molecular comprendido entre 10.000 y 15.000 Da, en el que la relación en peso entre el quelato de hierro bisglicinato y el alginato de sodio está comprendida en el intervalo de 1-2:1-3, preferentemente es 1:1, 1:2 o 2:3, y aún más preferentemente es 1:1.

Según otro aspecto preferido, la solución acuosa utilizada para el secado por atomización se obtiene de una solución de quelato de hierro bisglicinato y ácido alginico y/o sales solubles en agua del mismo, preferentemente alginato de sodio, alginato de potasio y/o alginato de magnesio, que preferentemente tiene un peso molecular comprendido entre 10.000 y 15.000 Da, en una relación en peso con agua de 1:10 y 1:12, respectivamente.

25 Según otro aspecto preferido, el tamaño de las partículas del producto en forma de polvo obtenido después de secar por atomización la solución acuosa que comprende el quelato de hierro bisglicinato y el ácido alginico y/o sus sales solubles en agua, preferentemente alginato de sodio, alginato de potasio y/o alginato de magnesio, es inferior a 20 µm.

30 Según otro aspecto preferido, la solución acuosa que comprende el quelato de hierro bisglicinato y el ácido alginico y/o sus sales solubles en agua, preferentemente alginato de sodio, alginato de potasio y/o alginato de magnesio, puede contener un antioxidante, preferentemente en una cantidad inferior al 0,5% del peso total del quelato de hierro bisglicinato y del ácido alginico y/o sus sales solubles en agua, e incluso más preferentemente en una cantidad inferior al 0,3%, donde dichos porcentajes se refieren al peso total del quelato de hierro bisglicinato y del ácido alginico y/o sus sales solubles en agua. Preferentemente dicho antioxidante es ácido ascórbico.

35 Según otro aspecto de la invención, el valor de humedad residual en el producto en forma de polvo seco obtenido después de secar por atomización la solución acuosa que comprende el quelato de hierro bisglicinato y el ácido alginico y/o las sales solubles en agua del mismo, preferentemente alginato de sodio, alginato de potasio y/o alginato de magnesio, está comprendido entre el 2,60% y el 2,90%.

40 Además, según otro aspecto de la invención, la densidad del producto en forma de polvo seco obtenido después de secar por atomización la solución acuosa que comprende el quelato de hierro bisglicinato y el ácido alginico y/o sus sales solubles en agua, preferentemente alginato de sodio, alginato de potasio y/o alginato de magnesio, se encontró que estaba comprendida entre 0,2 g/ml y 0,8 g/ml, preferentemente entre 0,3 g/ml y 0,6 g/ml, y aún más preferentemente entre 0,4 g/ml y 0,5 g/ml.

45 El producto que se obtiene por secado por atomización de una solución acuosa compuesta de quelato de hierro bisglicinato y ácido alginico y/o sus sales solubles en agua, preferentemente alginato de sodio, alginato de potasio y/o alginato de magnesio, como se ha indicado anteriormente, se administra por vía oral, formulado en forma sólida, seleccionándose dicha forma sólida a partir de comprimidos, granulados, microgranulados o cápsulas.

50 Según la invención, la expresión "excipiente fisiológicamente aceptable" significa una sustancia que carece de efecto farmacológico propio y que no produce reacciones adversas cuando se administra a un mamífero, preferiblemente un ser humano. Los excipientes farmacéuticamente aceptables son bien conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo, en el Manual de excipientes farmacéuticos, sexta edición de 2009.

Según la invención, el comprimido, el granulado y el microgranulado pueden estar en forma recubierta, no recubierta y/o efervescente y/o bucal y/o masticable, preferentemente en forma de comprimido efervescente, comprimido bucal o comprimido masticable.

El término "efervescente", según la presente invención, significa una forma que es capaz de desarrollar dióxido de carbono cuando está en contacto con el agua y/o con el medio bucal, en presencia de saliva.

Para obtener la forma efervescente de la invención, se utilizan preferentemente ácidos bicarboxílicos, ácidos tricarboxílicos o una mezcla de ellos.

- 5 Más preferentemente, las composiciones efervescentes según la invención están formuladas con citrato de sodio dihidratado y monohidratado, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido adipico, fosfato monosódico, ácido algínico, hidroxicarbonato de magnesio o una mezcla de ellos.

Según una realización preferente, las cápsulas que comprenden el producto obtenible por secado por atomización de una solución acuosa que comprende el quelato de hierro bisglicinato y el ácido algínico y/o las sales solubles en agua del mismo, preferentemente alginato de sodio, alginato de potasio y/o alginato de magnesio, como se ha indicado anteriormente, pueden ser recubiertas. En particular, en las formas orales sólidas de la invención, el producto obtenible mediante secado por atomización una solución acuosa que comprende quelato de hierro bis-glicinato y ácido algínico y/o sales solubles en agua del mismo, preferentemente alginato de sodio, alginato de potasio y/o alginato de magnesio, según la invención en una proporción de 1:1, está contenido en una cantidad que va desde aproximadamente 10 mg a aproximadamente 400 mg de quelato de hierro bis-glicinato y polímero de ácido algínico (tolerancia de aproximadamente 0.5% en peso) (correspondiente a de unos 1 mg a unos 40 mg de ion de hierro), preferentemente de unos 20 mg a unos 350 mg (es decir, correspondiente a de unos 2 mg a unos 35 mg de ion de hierro), más preferentemente de unos 100 mg a unos 300 mg (correspondiente a de unos 10 mg a unos 30 mg de ion de hierro).

Por el contrario, en las formas orales sólidas de la invención, el producto obtenible mediante el secado por atomización de una solución acuosa que comprende el quelato de hierro bisglicinato y el ácido algínico y/o sus sales solubles en agua, preferentemente alginato de sodio, alginato de potasio y/o alginato de magnesio, según la invención en una proporción de 1:2, está contenido en una cantidad que va de unos 20 mg a unos 800 mg de quelato de hierro bisglicinato y polímero de ácido algínico (tolerancia de unos 0.5% en peso) (correspondiente a de unos 1 mg a unos 40 mg de ion de hierro), preferentemente de unos 40 mg a unos 750 mg (es decir, correspondiente a de unos 2 mg a unos 35 mg de ion de hierro), más preferentemente de unos 200 mg a unos 600 mg (correspondiente a de unos 10 mg a unos 30 mg de ion de hierro).

Según otro aspecto preferido, en las formas orales sólidas de la invención, el producto obtenible por secado por atomización de una solución acuosa que comprende el quelato de hierro bisglicinato y el ácido algínico y/o sus sales solubles en agua, preferentemente alginato de sodio, alginato de potasio y/o alginato de magnesio, según la invención en una proporción de 2:3, está contenido en una cantidad que va de unos 15 mg a unos 600 mg de quelato de hierro bisglicinato y polímero de ácido algínico (tolerancia de unos 0.5% en peso) (que corresponde a de alrededor de 1 mg a alrededor de 40 mg de ion de hierro), preferentemente de alrededor de 30 mg a alrededor de 525 mg (es decir, que corresponde a de alrededor de 2 mg a alrededor de 35 mg de ion de hierro), más preferentemente de alrededor de 150 mg a alrededor de 450 mg (que corresponde a de alrededor de 10 mg a alrededor de 30 mg de ion de hierro).

- 35 En una realización preferente de la presente invención, dicha forma oral sólida es un comprimido, más preferentemente un comprimido efervescente, o un comprimido bucal o masticable.

En otra realización preferente de la presente invención, dijo que la forma oral sólida es una cápsula.

Las cápsulas preferidas de la invención pueden comprender agentes de carga, como por ejemplo el fosfato dicálcico, agentes de recubrimiento, como por ejemplo la hidroxipropilmetilcelulosa, agentes antiaglomerantes, como por ejemplo el dióxido de silicio, agentes aglomerantes, como por ejemplo las sales de magnesio de los ácidos grasos, y colorantes, como por ejemplo el dióxido de titanio. En la presente memoria se describen, y no según la invención, formas farmacéuticas semi-sólidas o líquidas, en qué el producto obtenible mediante secado por atomización de una solución acuosa que comprende quelato de hierro bis-glicinato y ácido algínico y/o sus sales solubles en agua, preferentemente alginato de sodio, alginato de potasio y/o alginato de magnesio, está contenido en una cantidad que varía de 1 a 10 g/100 ml de solución/suspensión (correspondiendo a de 2 a 20 mg de ión de hierro/ml).

El producto que se obtiene por secado por atomización de una solución acuosa compuesta de quelato de hierro bisglicinato y ácido algínico y/o sus sales solubles en agua, preferentemente alginato de sodio, alginato de potasio y/o alginato de magnesio, según la invención, también puede formularse en asociación con al menos un edulcorante y/o saborizante.

- 50 Dicho al menos un edulcorante y/o saborizante, según la invención, puede seleccionarse preferentemente de entre acesulfamo K, sucralosa, sorbitol, sacarosa, fructosa, sabor de naranja, sabor de limón, sabor de mandarina, sabor de caramelo o una mezcla de ellos.

Más concretamente, el producto obtenible por secado por atomización de una solución acuosa que comprende el quelato de hierro bisglicinato y el ácido algínico y/o sus sales solubles en agua, preferentemente alginato de sodio, alginato de potasio y/o alginato de magnesio, según la invención se formula preferentemente en asociación con una mezcla que comprende acesulfamo K, sucralosa, sorbitol y saborizante, donde la relación de peso entre el acesulfamo

K : sucralosa : sorbitol : saborizante es de aproximadamente 1 : 0,30-0,50 : 0,12-0,24 : 3,00-3,40 en peso, respectivamente.

Según la presente invención, dicha relación en peso es preferentemente de alrededor de 1 : 0,40 : 0,18 : 3,20 en peso.

5 El producto obtenible por secado por atomización de una solución acuosa que comprende el quelato de hierro bisglicinato y el ácido algínico y/o sus sales solubles en agua, preferentemente alginato de sodio, alginato de potasio y/o alginato de magnesio, según la invención también puede formularse en asociación con excipientes y/o aditivos adicionales fisiológicamente aceptables, como por ejemplo acidulantes y/o conservantes (ácido ascórbico, parabenos).

10 Según una realización adicional, el producto obtenible por secado por atomización de una solución acuosa que comprende el quelato de hierro bisglicinato y el ácido algínico y/o sus sales solubles en agua, preferentemente alginato de sodio, alginato de potasio y/o alginato de magnesio, según la invención puede ser administrado en asociación con uno o más principios activos adicionales.

Los principios activos adicionales según la presente invención pueden seleccionarse preferentemente a partir de vitaminas y/o sales minerales.

15 Dichas vitaminas pueden seleccionarse preferentemente de la vitamina B9 (ácido fólico), la vitamina B12 y/o la vitamina B6.

Dichas sales minerales pueden seleccionarse preferentemente de sales de potasio, magnesio, yodo y zinc.

20 El producto obtenible por secado por atomización de una solución acuosa que comprende el quelato de hierro bisglicinato y el ácido algínico y/o sus sales solubles en agua, preferentemente alginato de sodio, alginato de potasio y/o alginato de magnesio, según la presente invención puede administrarse como terapia única o siguiendo una terapia convencional, tanto oral como parenteral (por ejemplo, sulfato de hierro).

Breve descripción de las figuras

25 Figura 1: Fotografía del polvo obtenido en el ejemplo 1, que muestra el producto obtenido por el secado por atomización del quelato de hierro bisglicinato y el ácido algínico (Protanal® LFR) en una proporción de 1:1. La fotografía se tomó con un estereomicroscopio Wild Heerbrugg Makroskop M420 conectado a una CÁMARA USB DIGITAL DE MICROSCOPIA OPTIKAM.

Figura 2: Fotografía del polvo obtenido en el ejemplo 1, que muestra el producto obtenido por el secado por atomización del quelato de hierro bisglicinato y el ácido algínico (Protanal® LFR) en una proporción de 1:1. La fotografía se tomó con un microscopio óptico LEITZ DIAPLAN con una cámara NIKON DIGITAL SIGHT DS-U1.

Ejemplos

Ejemplo 1

El quelato de hierro bisglicinato y el alginato de sodio con un peso molecular comprendido entre 10.000 y 15.000 Da (Protanal® LFR Med Dev) se disolvieron en agua, en una proporción en peso con agua de 1:10 y 1:12, respectivamente.

35 La relación en peso entre el quelato de hierro bis-glicinato y el ácido algínico fue de 1:1.

A la solución se le añadió también ácido ascórbico, en un porcentaje del 0,214% con respecto al peso total del quelato de hierro bisglicinato y del alginato de sodio.

La solución se colocó en un mezclador hasta que se completó la disolución, luego se secó por medio de un aparato de secado por atomización de la compañía Büchi, usando los siguientes parámetros:

- 40
- Temperatura de la entrada de aire: 170-190° C
 - Temperatura de salida del aire: 70-90° C
 - Velocidad de rotación de la turbina: 18.000-21.000 rpm
 - Caudal de aire: 1.200 m³/h

45 El análisis realizado en el polvo seco confirmó la recuperación total del hierro en el producto (97,21%) con un valor de humedad residual de 2,80%, mientras que la densidad del polvo fue de 0,5 g/ml y el tamaño de sus partículas fue inferior a 20 µm.

En las figuras 1 y 2 se muestran imágenes del polvo obtenido por el procedimiento descrito anteriormente, obtenidas, respectivamente, con un estereomicroscopio y un microscopio óptico, conectados a una cámara digital, de las que se puede inferir la formación de un producto por secado por atomización del quelato de hierro bisglicinato y del ácido algínico.

5 **Ejemplo 2**

Se obtuvo un producto a base de quelato de hierro bisglicinato y alginato de sodio con los mismos materiales de partida y el mismo equipo del Ejemplo 1, en el que las únicas diferencias consistían en la relación en peso entre el quelato de hierro bisglicinato y el ácido algínico, que en el presente Ejemplo es 1:2, y en la cantidad de ácido ascórbico, que se añadió aquí en un porcentaje de 0,285% con respecto al peso total del quelato de hierro bisglicinato y el alginato de sodio.

El análisis realizado sobre el polvo seco confirmó la recuperación total del hierro en el producto (100,04%) con un valor de humedad residual del 2,87%, mientras que la densidad del polvo fue de 0,5 g/m, y el tamaño de sus partículas fue inferior a 20 µm.

Ejemplo 3

Se obtuvo un producto a base de quelato de hierro bisglicinato y alginato de sodio con los mismos materiales de partida y el mismo equipo del Ejemplo 1, en el que las únicas diferencias consistían en la relación en peso entre el quelato de hierro bisglicinato y el ácido algínico, que en el presente Ejemplo es 2:3, y la cantidad de ácido ascórbico, que se añadió aquí en un porcentaje de 0,256% con respecto al peso total del quelato de hierro bisglicinato y el alginato de sodio.

El análisis realizado sobre el polvo seco confirmó la recuperación total del hierro en el producto (97,00%) con un valor de humedad residual de 2,63%, mientras que la densidad del polvo fue de 0,4 g/ml, y el tamaño de sus partículas fue inferior a 20 µm.

Ejemplo 4

Estudio cinético de absorción

El quelato de hierro bisglicinato alginato de sodio obtenido según el ejemplo 1 (proporción 1:1) se formuló en cápsulas para su administración oral con la siguiente formulación:

Tabla 1:

Tabla 1: Ingredientes de la cápsula para una dosis diaria de 30 mg de hierro por cápsula (cps), que contiene quelato de hierro bisglicinato alginato de sodio (proporción 1:1)

Ingredientes	Mg/cps	%
Quelato de hierro bis-glicinato alginato de sodio (proporción 1:1) (Feralgina ®)	300,903	50,572
Fosfato de calcio (E 341ii)	189,062	31,775
Sales de magnesio de ácidos grasos (E 470b)	5,000	0,840
Dióxido de silicio (nano) (E 551)	5,035	0,846
Hidroxipropilmetilcelulosa (E 464)	93,176	15,660
Dióxido de titanio (E 171)	1,824	0,307
Total	595	100

También se preparó una formulación en cápsula para su comparación, cuya formulación se muestra en la tabla 2 *infra*, que contiene los mismos excipientes de la formulación según la invención, pero que contiene quelato de hierro bisglicinato en lugar de quelato de hierro bisglicinato y alginato de sodio.

Tabla 2: Ingredientes de las cápsulas para una dosis diaria de 30 mg de hierro por cápsula (cps), que contienen quelato de hierro bisglicinato (formulación comparativa)

ES 2 788 138 T3

Ingredientes	Mg/cps	%
Quelato de hierro bis-glicinato	150,000	46,88
Fosfato de calcio dibásico (E 341)	91,848	28,70
Estearato de magnesio (E 470b)	2,152	0,67
Dióxido de silicio (E 551)	1,000	0,31
Hidroxipropilmetilcelulosa (E 464)	73,561	22,99
Dióxido de titanio (E 171)	1,439	0,45
Total	320,000	100,00

La dosis diaria obtenida mediante la administración de cápsulas que contienen quelato de hierro bisglicinato alginato de sodio según la Tabla 1 y cápsulas que contienen quelato de hierro bisglicinato según la Tabla 2 es la misma, es decir, 30 mg de hierro en total (Fe-ion es decir Fe⁺⁺, determinado por un espectrofotómetro de absorción atómica).

5 Se reclutaron dos grupos de adultos sanos con anemia sideropénica, de ambos sexos, de entre 30 y 60 años, en los que cada grupo estaba formado por cinco sujetos. A los sujetos del Grupo I se les administró oralmente, por la mañana después de un ayuno nocturno, una cápsula que contenía hierro bisglicinato y alginato de sodio (Feralgina®), mientras que a los sujetos del Grupo II se les administró oralmente, nuevamente por la mañana después de un ayuno nocturno, una cápsula que contenía hierro bisglicinato.

10 Los dos grupos eran totalmente superponibles para los valores de hemoglobina.

Dos horas después de la administración oral, se tomaron muestras de cada sujeto de cada grupo para evaluar los niveles séricos de hierro-ión.

Tabla 3 - Niveles séricos de Fe-ion (µg/dl) dos horas después de la administración oral

Pacientes	Producto	Dosis	Sideraemia	
			T=0	T=2h
Grupo I	Quelato de hierro bis-glicinato de sodio alginato (Feralgina®)	30 mg. Fe	3	168
1			40	106
2			24	120
3			6	98
4			18	105
5			Promedio = 119	
			Promedio = 18,2	

Pacientes	Producto	Dosis	Sideraemia	
			T=0	T=2h
Grupo II	Quelato de hierro bis-glicinato	30 mg. Fe	25	104
1				49
2			38	
3			10	83
4			79	78
5			130	76
			Promedio = 22,4	Promedio = 78

5 Como puede verse en la tabla 3, los niveles séricos de hierro-ión dos horas después de la administración de Feralgina® son significativamente más altos que los obtenidos después de la administración de las cápsulas que contienen quelato de hierro bisglicinato, lo que demuestra la mayor absorción de hierro-ión a nivel de la mucosa gastrointestinal que se obtiene mediante la administración de quelato de hierro bisglicinato alginato de sodio.

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Forma farmacéutica sólida oral que comprende un producto obtenible mediante secado por atomización de una solución acuosa que comprende quelato de hierro bisglicinato y ácido algínico y/o sus sales solubles en agua, opcionalmente junto con excipientes fisiológicamente aceptables, en la que la relación en peso entre el quelato de hierro bisglicinato y el ácido algínico y/o sus sales solubles en agua está comprendida en el intervalo de 1-2:1-3.
- 2.** Forma farmacéutica sólida oral según la reivindicación 1, en la que las sales solubles en agua del ácido algínico se seleccionan a partir de alginato de sodio, alginato de potasio y/o alginato de magnesio.
- 10 **3.** Forma farmacéutica sólida oral según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el ácido algínico y/o sus sales solubles en agua tienen un peso molecular comprendido entre 10.000 y 350.000 Da, preferentemente entre 10.000 y 250.000 Da, y aún más preferentemente entre 10.000 y 15.000 Da.
- 4.** Forma farmacéutica sólida oral según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el ácido algínico y/o sus sales solubles en agua tienen un peso molecular comprendido entre 10.000 y 15.000 Da, comprendido entre 40.000 y 50.000 Da, comprendido entre 90.000 y 200.000 Da, o comprendido entre 250.000 y 350.000 Da, más preferentemente comprendido entre 10.000 y 15.000 Da.
- 15 **5.** Forma farmacéutica sólida oral según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la relación en peso entre el quelato de hierro bisglicinato y el ácido algínico y/o sus sales solubles en agua es 1:1, 1:2 o 2:3.
- 6.** Forma farmacéutica sólida oral según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el ácido algínico y/o sus sales solubles en agua, preferentemente seleccionadas de alginato de sodio, alginato de potasio y/o alginato de magnesio, más preferentemente alginato de sodio, tienen un peso molecular comprendido entre 10.000 y 15.000 Da.
- 20 **7.** Forma farmacéutica sólida oral según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la solución acuosa utilizada para el secado por atomización se obtiene de una solución de quelato de hierro bisglicinato y ácido algínico y/o sus sales solubles en agua, preferentemente alginato de sodio, alginato de potasio y/o alginato de magnesio, en una relación de peso con agua de 1:10 y 1:12, respectivamente.
- 25 **8.** Forma sólida farmacéutica oral según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el producto tiene un tamaño de partícula inferior a 20 μm .
- 9.** Forma farmacéutica sólida oral según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la densidad del producto obtenido tras el secado por atomización está comprendida entre 0,2 g/ml y 0,8 g/ml, preferentemente entre 0,3 g/ml y 0,6 g/ml, y aún más preferentemente entre 0,4 g/ml y 0,5 g/ml.
- 30 **10.** Forma farmacéutica sólida oral según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el producto comprende además un antioxidante, preferentemente en una cantidad inferior al 0,5%, e incluso más preferentemente en una cantidad inferior al 0,3%, en la que dichos porcentajes se refieren al peso total del quelato de hierro bisglicinato y del ácido algínico y/o sus sales solubles en agua.
- 35 **11.** Forma farmacéutica sólida oral según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para su utilización en la prevención y/o tratamiento de anemia, preferentemente anemia sideropénica, en seres humanos.
- 12.** Forma farmacéutica sólida oral según las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada porque se presenta en forma de comprimido, comprimido efervescente, comprimido bucal, comprimido masticable o cápsulas.

Fig. 1

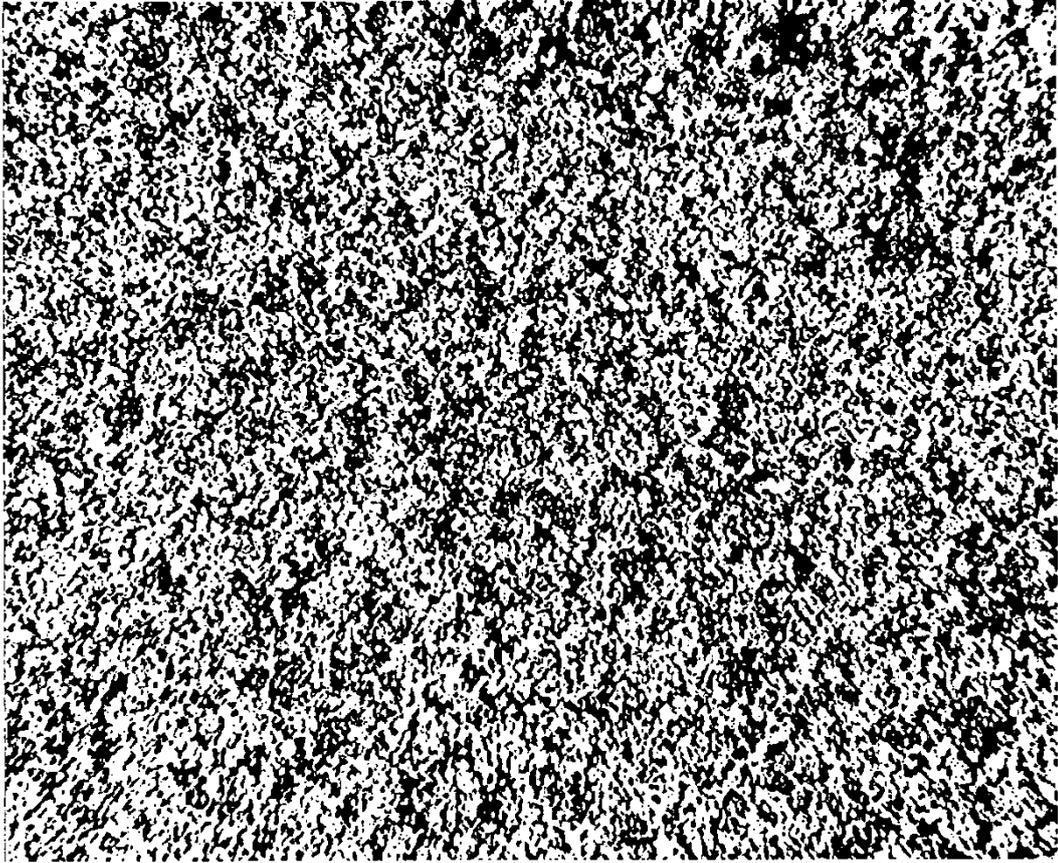


Fig. 2

