

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organización y
Digitalización CSA Ltda



Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

08-52432

54. TÍTULO

PREPARADO QUE COMPRENDE COMPUESTOS COMPLEJOS DE HIERRO (III) Y

UNA O VARIAS SUSTANCIAS OXIDATIVAS- REDUCTORAS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

VIFOR (INTERNATIONAL) AG

DOMICILIO

ST. GALLEN, SUIZA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

56



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-052432- -00000-0000

Fecha: 2008-05-22 17:15:33 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASE NACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 86

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☒ Capítulo I.		☐ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: VIFOR (INTERNATIONAL) AG sociedad constituida y existente bajo las leyes de Suiza. Dirección: Rechenstrasse 37, 9001 St. Gallen, Suiza Domicilio: St. Gallen, Suiza		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: EMILIO FERRERO Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@cavelier.com Domicilio: Bogotá, Colombia.		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 438.019 T.P 31.929
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Priska ZIEGLER Kirchweg 22, 6375 Beckenried, Suiza 2. Peter GEISSER Marweesstraße 8, 9014 St. Gallen Suiza		
5 PCT (86)	Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2006/065539</u> Fecha: <u>22 de agosto de 2006</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2007/060038 A2</u> Fecha: <u>31 de mayo de 2007</u>		
6 Título (54)	<u>PREPARADO QUE COMPRENDE COMPUESTOS COMPLEJOS DE HIERRO (III) Y UNA O VARIAS SUSTANCIAS OXIDATIVAS-REDUCTORAS</u>		
7 Clasificación Internacional (51)	<u>A61K 045/006</u>		
8 Prioridad	(33) Pais de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	<u>EP</u>	<u>24 de noviembre de 2005</u>	<u>05111229.0</u>
9	Comprobante de pago No.: <u>08-37,553</u>		Fecha: <u>12 de mayo de 2008</u>

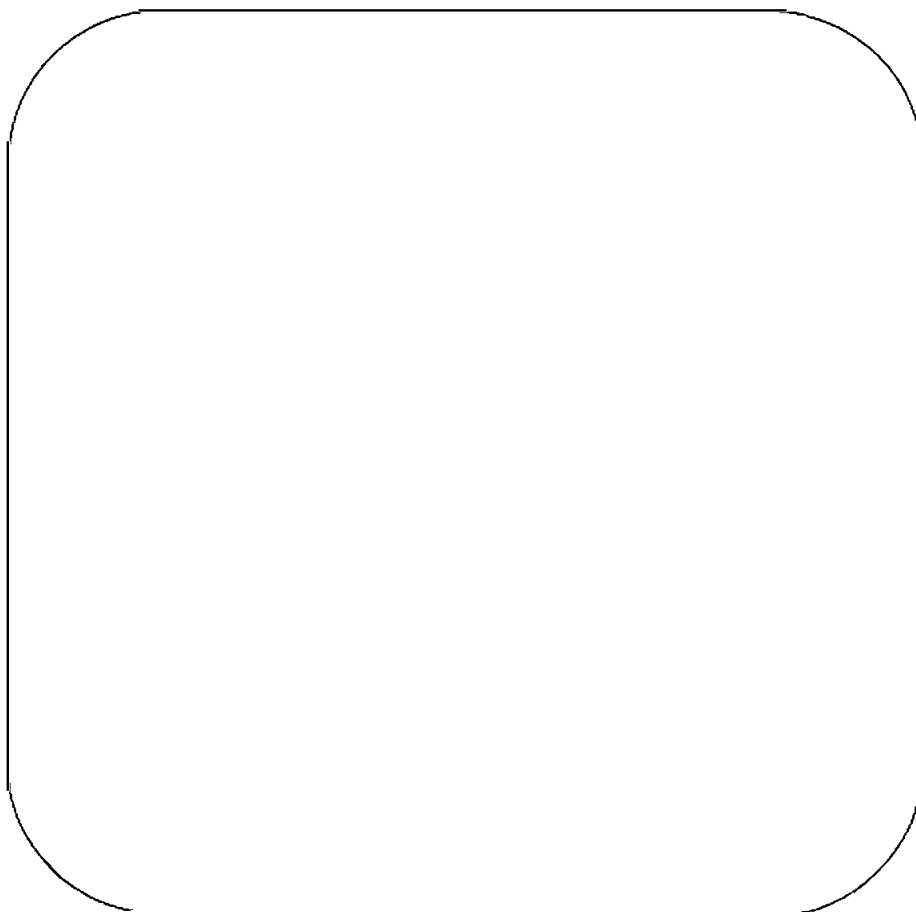
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 501.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

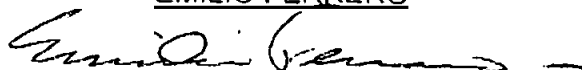


12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA :


C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2007/060038 A2

Descripción:

Páginas 23 en el idioma original

Páginas 37 en español

Reivindicaciones: Número (s) 18

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

62 972 Co

CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ 8 - COLOMBIA

179

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

VIFOR (INTERNATIONAL) AG

domiciliado (s) en/of

Rechenstrasse 37 9001 St. Gallen Switzerland

74904
7937

hereby ratify the patent application No. 07124504 filed by Emilio Ferrero on Nov. 23, 2007

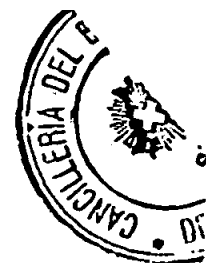
Yo, el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y DANIEL PEÑA, tpa. 65620, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and DANIEL PEÑA, tpa. 65620, domiciled at Carrera 4ª N° 72. 35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul-abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de

In addition, we grant a Power of Attorney in favour of the above-named attorneys, at law, to obtain the protection of my (our) industrial property and against unfair competition, for which purpose I (we) authorize them and attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, exercise or not jurisdiction, specially those administrative, contentious-administrative and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models, industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin, its renewal, assignment, change of name or

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
23 ABR 2008
EMILIO FERRERO



COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, MAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

23 ABR 2008

PABLO MENUEZ BARAJAS
NOTARIO (E)



cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos;
b) acciones de competencia desleal, protección del consumidor,
oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial,
infracción, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la
protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles,
penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con
estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos
promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan
sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del
proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de
agentes oficiosos.

the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the
consumer, oppositions or observations, administrative or Court
cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ
mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal
and administrative suits relating to those rights; actions and suit
instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matter
they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit
the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by
representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 27. 11. 07
en/in St. Gallen
por/by Dr. Peter Geisser
Dr. Hans-Martin Müller
Firma Signature

VIFOR (international) AG
Postfach 9001 St. Gallen

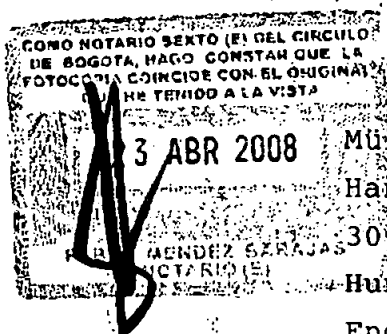
P. Geisser

H. M. Müller

Geisser Dr.
Peter Otto
10. Januar 1945
Gansingen
St. Gallen

21. Dezember 2007

P. Geisser



Müller Dr.
Hans Martin
30. Juli 1962
Hundwil
Engelburg

21. Dezember 2007

H. M. Müller



COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, MAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

23 ABR 2008

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

7

720

CERTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de _____
es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de _____
de la compañía _____
sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de _____
que la dirección de dicha compañía es _____
y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.
do y firmado en _____

El _____

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

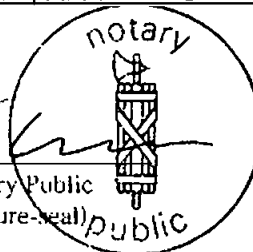
The undersigned Notary certifies: That the preceding signature of Dr Peter Hüsser and Dr Hans-Daniel Düli
is authentic, that the signatory currently acts in the position of Scientific Director (P. Hüsser) and Supply chain (H. D. Düli)
of the company VIFAR (international) AG
Postfach, 9001 St. Gallen, Switzerland
a company currently existing and organized under the laws of Switzerland
that the address is Rechenstrasse 37 Post-
fach, 9001 St. Gallen, Switzerland
and that the signatory has the power to grant this document.

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the corresponding documents.
Given and signed in St Gallen

On 19. Februar 2008

El Notario Público
(Firma-sello)

The Notary Public
(Signature-seal)



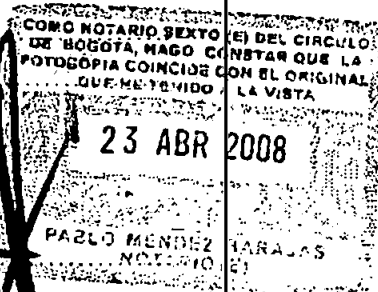
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: _____
This public document
2. has been signed by _____
3. acting in the capacity of _____
4. bears the seal/stamp of _____

Certified

5. at _____
6. the _____
7. by _____
8. No. _____
9. Seal/stamp _____
10. Signature _____





APOSTILLE

(Convenio de la Haya de 5 de octubre 1961)

Pais: Confederación Suiza, Cantón de San Gall
Country: Swiss Confederation, Canton of St.Gall

El presente documento público / This public document

2. ha sido firmado por / has been signed by lic.lur. Liliane Kobler
3. actuando en calidad de / acting in the capacity of Rechtsanwältin
4. se halla sellado/timbrado con / notary public bears the seal/stamp of

Certificado / Certified

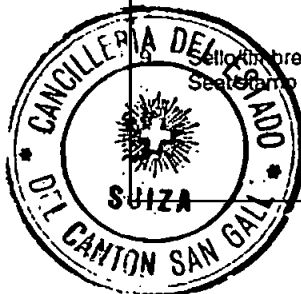
5. en / at San Gall

6. el / the 19.02.2008

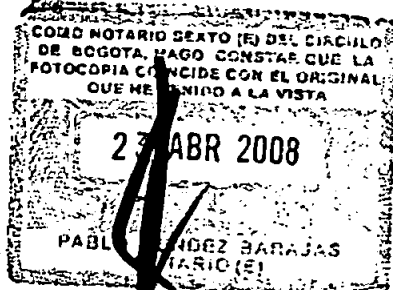
7. por / by Willy Läubli

funcionario de legalización de la Cancillería del Estado del Cantón de San Gall
legalizing officer of the Chancery of State of the Canton of St.Gall

8. con el número / No. 514



Firma
Signature



TRADUCCIÓN OFICIAL 058/2008 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL DE ACUERDO CON EL CUAL **VIFOR (INTERNATIONAL) AG.**, EMPRESA DOMICILIADA EN RECHENSTRASSE 37 9001 ST. GALLEN, SUIZA, POR LA PRESENTE RATIFICA LA SOLICITUD DE PATENTE NO. 07124504 PRESENTADA POR EMILIO FERRERO EL 23 DE NOVIEMBRE DE 2007 Y OTORGA PODER A EMILIO FERRERO, TPA 31929; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, TPA 23555 Y A DANIEL PEÑA, TPA 65620.

EXPEDIDO Y FIRMADO HOY 27 DE NOVIEMBRE DE 2007 EN ST. GALLEN POR DR. PETER GEISSER Y DR. HANS-MARTIN MÜLLER,
CERTIFICACIÓN NOTARIAL (COMPAÑÍA)

El infrascrito notario certifica que la firma que antecede de DR. PETER GEISSER Y DR. HANS-MARTIN MÜLLER es auténtica, que el signatario desempeña actualmente el cargo de director científico y encargado de suministros de la compañía VIFOR (INTERNATIONAL) AG POSTFACH 9001 ST HALLEN SUIZA, una empresa actualmente constituida y existente bajo las leyes de Suiza y que su domicilio es Rechenstrasse 37, Postfach 9001 St Hallen, Suiza y que los signatarios tienen facultad para otorgar este documento. Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe. Dado y firmado en St Hallen 19 de febrero de 2008. Firmado: El notario público.

APOSTILLA

(CONVENCIÓN DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

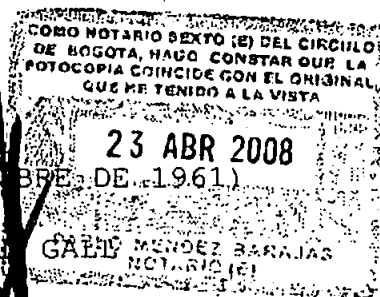
1. PAIS: LA FEDERACIÓN SUIZA, CANTON DE S

Este documento público

2. ha sido firmado por LILIANA KOBLER, LICENCIADA EN LEYES

3. quien actúa en su calidad de RECHSANSWALTIN

4. y lleva el sello/estampilla de notario público.



CERTIFICADO

5. en SAN GALL 6. el 19 de febrero de 2008
7. por WILLY LAULI, funcionario de legalización de la
Cancillería del estado del Cantón de San Gall.
8. Número 514
9. Sello: CANCELLERIA DEL ESTADO, CANTON DE SAN GALL
10. Firma: (ILEGIBLE)
- COLO-14904-841-002-6
- ECN\ECN\ID-121051\WPCL002G
- Bogotá, 10 de marzo de 2008.

Eduardo Calado

Eduardo Calado Riquelme
TRADUCCION CONTINUA
BOGOTÁ - COLOMBIA - 1970
Edu. 514. Feb. 19 de 1970

737610

Eduardo Calado

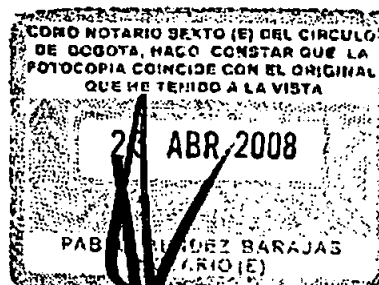
BOGOTÁ - COLOMBIA - 1970
Edu. 514. Feb. 19 de 1970

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2008 MAR 11 A 11:50

QW

JEFE DE LEGALIZACIÓN
BOGOTÁ D.C.



10

La presente traducción oficial No. 055/08 fue elaborada por Hernando Torres Barrera, Traductor e Intérprete Oficial, según Resolución 01305 de 1998 del Ministerio de Justicia y del Derecho.

A continuación se traduce una certificación notarial, que acompaña a una REPRESENTACIÓN Y PODER.

Autenticación

Se da fe de la autenticidad de la firma de:

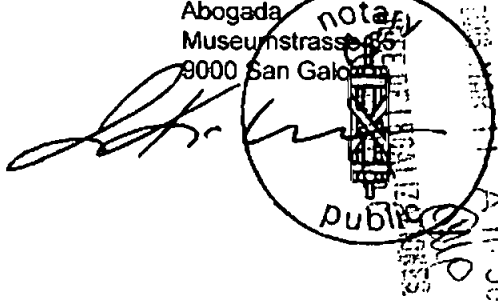
Apellido Geisser Dr.
Nombre de pila Peter Otto
Fecha de nacimiento 10 de enero de 1945
Lugar de vecindario Gansingen
Residencia San Galo
Firma autenticada
en San Galo
 21 de diciembre de 2007
Abogado lic. Iur. L.E.P. Kobler
 Abogada
 Museumstrasse 35
 9000 San Galo



Autenticación

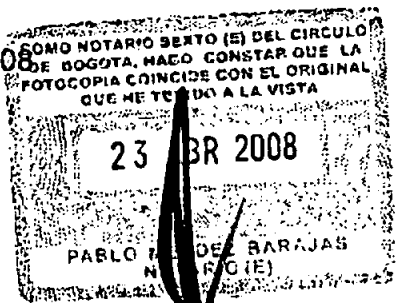
Se da fe de la autenticidad de la firma de:

Apellido Müller Dr.
Nombre de pila Hans Martin
Fecha de nacimiento 30 de Julio de 1962
Lugar de vecindario Hundwil
Residencia Engelburg
Firma autenticada
en San Galo
 21 de diciembre de 2007
Abogado lic. Iur. L.E.P. Kobler
 Abogada
 Museumstrasse 35
 9000 San Galo



Número de Apostilla: 514

Bogotá, D.C., 11 de marzo de 2008



737611
Hernando Torres
ASISTENTES INDICADAS
BOGOTÁ
RECORDS
11-03-2008
HERNANDO TORRES BARRERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 1305 MINJUSTICIA 1998

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
31. Mai 2007 (31.05.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/060038 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 45/06 (2006.01) A61K 33/26 (2006.01)
A61K 31/295 (2006.01) A61K 31/375 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/065539

(22) Internationales Anmeldedatum:

22. August 2006 (22.08.2006)

(25) Elnreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

05111229.0 24. November 2005 (24.11.2005) EP

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): VIFOR (INTERNATIONAL) AG [CH/CH];
Rechenstrasse 37, CH-9001 St. Gallen (CH).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ZIEGLER, Priska
[CH/CH]; Kirchweg 22, CH-6375 Beckenried (CH).
GEISSER, Peter [CH/CH]; Marweesstrasse 8, CH-9014
St. Gallen (CH).

(74) Anwalt: GILLE HRABAL STRUCK NEIDLEIN
PROP ROOS; Brucknerstr. 20, 40593 Düsseldorf (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart):

AE, AG, AI.,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS,
JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY,
MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart):

ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,
NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-
öffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: PREPARATION, COMPRISING IRON(III) COMPLEX COMPOUNDS AND REDOX-ACTIVE SUBSTANCES

(54) Bezeichnung: PRÄPARAT, UMFASSEND EISEN(III)-KOMPLEXVERBINDUNGEN UND REDOXAKTIVE
SUBSTANZ(EN)

(57) Abstract: The invention relates to a preparation comprising one or more iron(III) complex compounds, which have at pH 7 a redox potential of between -324 mV and -750 mV in relation to normal hydrogen electrodes (NHE) and one or more redox-active substances. The carbohydrates are selected from the group containing dextrans and hydrogenated dextrans, dextrines, oxidised or hydrogenated dextrines, pullulans, oligomers thereof and/or hydrogenated pullulans and the redox-active substance(s) is or are selected from the group containing ascorbic acid, vitamin E and cysteine, the group of physiologically compatible phenols and polyphenols consisting of quercetin, rutin, flavones, flavonoids and hydroquinones, or the group containing glutathione, and is in particular ascorbic acid.

(57) Zusammenfassung: Es wird ein Präparat offenbart, umfassend einen oder mehrere Eisen (III)-Komplexverbindungen, die bei pH 7 ein Redoxpotential von -324 mV bis -750 mV gegenüber Normalwasserstoffelektrode (NHE) aufweisen, und eine oder mehrere redoxaktive Substanzen, worin die Kohlenhydrate aus der Gruppe ausgewählt werden, die aus Dextranen und hydrierten Dextranen, Dextrinen, oxidierten oder hydrierten Dextrinen, sowie Pullulan, Oligomeren davon und/oder hydrierten Pullulanen besteht, und wobei die redoxaktive(n) Substanz(en) ausgewählt ist/werden aus der aus Ascorbinsäure, Vitamin E, Cystein, aus der aus Quercetin, Rutin, Flavonen, Flavonoiden, Hydrochinonen bestehenden Gruppe ausgewählten physiologisch verträglichen Phenolen/Polyphenolen, und Glutathion bestehenden Gruppe, und insbesondere Ascorbinsäure ist.

WO 2007/060038 A2

PRÄPARAT, UMFASSEND EISEN(III)-KOMPLEXVERBINDUNGEN UND REDOXAKTIVE SUBSTANZ(EN)

BESCHREIBUNG

Die vorliegenden Erfindung betrifft ein Präparat, umfassend Eisen(III)-Komplexverbindungen, die ein spezifisches Redoxpotential aufweisen, insbesondere mit Kohlehydraten oder Derivaten davon, insbesondere mit Dextrinen oder Oxidationsprodukten von Dextrinen, und eine oder mehrere redoxaktive Substanz(en), insbesondere Ascorbinsäure sowie ggf. weitere Vitamine, Spurenelemente, Mineralstoffe, Nährstoffe und/oder Cofaktoren, sowie dessen Verwendung als Medikament zur Behandlung von Eisenmangelzuständen und weiteren Erkrankungen, und die Verwendung der Eisen(III)-Komplexverbindungen zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Eisenmangel-Zuständen und weiteren Erkrankungen, wobei das Medikament gleichzeitig oder zeitnah mit redoxaktiven Substanz(en) verabreicht wird.

Eisenmangel ist der häufigste Spurenelementmangel weltweit. Ca. zwei Milliarden Menschen weltweit leiden an Eisenmangel oder Eisenmangel-Anämie (E.M. DeMaeyer, „Preventing and controlling iron deficiency anaemia through primary health care“, World Health Organization, Genf, 1989, ISBN 92 4 154249 7).

Aus der WO 95/35113 ist die Verwendung von Eisen(III)-oxid als Wirkstoff zur Behandlung von Immunschwächerkrankungen, insbesondere AIDS, bekannt.

Aus der DE 1467980 sind therapeutisch verwendbare Eiseninjektionspräparate und Verfahren zu ihrer Herstellung bekannt.

Aus der US 3076798 sind Verfahren zur Herstellung von Eisen(III)-Polymaltose-Komplexverbindungen bekannt, die zur parenteralen Verabreichung geeignet sind.

Aus der WO 04/037865 ist die Verwendung von Eisen-Kohlenhydrat-Komplexen zur Behandlung oder Prophylaxe von Eisenmangelzuständen bekannt.

Aus der WO 03/087164 sind Eisen-Komplexverbindungen mit hydrierten Dextrinen zur Behandlung oder Prophylaxe von Eisenmangelzuständen bekannt.

Aus der WO 02/46241 sind Eisen(III)-Pullulan-Komplexverbindungen und ihre Verwendung zur Behandlung oder Prophylaxe von Eisenmangelzuständen bekannt.

WO 99/48533 offenbart Eisen-Dextran-Verbindungen zur Behandlung von Eisenmangelanämie, die hydriertes Dextran mit einem bestimmten Molekulargewicht von ca. 1000 Dalton umfassen.

WO 01/00204 offenbart anti-anämische Zusammensetzungen, die Fe(III)-Komplexe von Hydroxamaten, Hydroxypyridinonen und Siderophoren (Catecholamiden) und Vitamin C und/oder E zur Verhütung von oxidativem Stress und Dysfunktion des Endotheliums enthalten. Auf das Redoxpotential der verwendeten Eisen(III)-Komplexe wird nicht eingegangen.

US-A-4 994 283 offenbart Zusammensetzungen, enthaltend Eisen(II)- oder Eisen(III)-Zucker-Komplexe und Ascorbat in Form von Fruchtsaft, zur Behandlung von Anämien.

WO 2004/082693 offenbart Zusammensetzungen, enthaltend Eisen(II)- und Eisen(III)-Komplexe z.B. mit Kohlenhydraten wie Dextran, Dextrin/Polymaltose und insbesondere Sucrose zur Behandlung von Restless Legs-Syndrom. Der Zusammensetzung können übliche Adjuvantien wie Ascorbinsäure zugefügt werden.

EP-A-0 134 936 offenbart Hydrotalcit-ähnliche Komplexe, die Eisen(III) enthalten zur Behandlung von Anämien, z.B. als Getränk. Weitere Additive sind z.B. Glucose und vorzugsweise Ascorbinsäure und Glutathion.

Eisensulfat ist dafür bekannt, dass es relativ häufig unangenehme dosisabhängige Nebenreaktionen, wie gastrointestinale Störungen oder eine Verfärbung der Zähne hervorruft. Eisen aus Eisensalz-Verbindungen unterliegt der passiven Diffusion freier Eisenionen. Das Eisen kann in den Kreislauf eintreten und dadurch Nebenreaktionen oder eine Eisenvergiftung hervorrufen. Dementsprechend ist auch der LD50-Wert bei weißen Mäusen mit 230 mg Eisen/kg relativ niedrig.

14

In Oski et al. „Effect of Iron Therapy on Behavior Performance in Nonanemic, Iron-Deficient Infants“, PEDIATRICS 1983; Band 71; 877-880 ist die Verwendung von Eisen-Dextran offenbart. Die parenterale Verwendung von Eisen-Dextran ist nachteilig, weil ein Dextran-induzierter anaphylaktischer Schock auftreten kann.

Übliche orale Eisenpräparate, im allgemeinen Eisen(II)-Salze, verursachen häufig schwere gastrointestinale Nebenwirkungen, was zu einer schlechten Patienten-Compliance führt. Die orale Eisentherapie kann die Läsionen des intestinalen Gewebes durch die Katalyse der Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies verstärken. Da freies Eisen ein starker Katalysator der Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies ist, kann die orale Eisen(II)-Therapie, insbesondere für Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung sogar schädlich sein. Orale Eisen(II)-Präparate werden schlecht absorbiert und führen zu hohen faecalen Eisenkonzentrationen, und ein signifikanter Anteil des faecalen Eisens ist für die katalytische Aktivität verfügbar. Wenn Eisen in Kontakt mit, ggf. bereits entzündeter intestinaler Mucosa kommt, kann es die Produktion reaktiver Sauerstoffspezies erhöhen und dadurch Gewebeschädigungen verstärken.

Eisen(III)-Polymaltose-Komplex enthält Eisen in nicht-ionischer Form, die weniger toxisch ist. Es treten bei Gabe von Verbindungen dieses Typs weniger Nebenwirkungen auf, und die Patienten-Compliance ist gegenüber Eisen(II)-sulfat verbessert (Jacobs, P., Wood, L., Bird, AR., Hematol. 2000, 5:77-83).

Verschiedenste Forschungsergebnisse haben gezeigt, dass die Menge der in der Nahrung vorhandenen Ascorbinsäure die Absorption von Eisen beeinflusst, und dass die Zugabe von Ascorbinsäure zur Nahrung die Bioverfügbarkeit des in der Nahrung enthaltenen Eisens stark verbessert (z.B. Björn-Rasmussen E. et al., Nutr. Metabol. 1974, 16, 94-100; Cook J.D. et al., Am. J. Clin. Nutr. 1977, 30, 235-241; Derman D.P. et al., Scand. J. Haematol. 1980, 25, 193; Gillooly C. et al., Scand. J. Haematol. 1982, 29, 18-24; Hallberg L., Ann. Rev. Nutr. 1981, 1, 123-147; Hallberg, L. et al., Am. J. Clin. Nutr. 1984, 39, 577; Morch, T.A. et al., Am. J. Clin. Nutr. 1982, 36, 219-223; Sayers M.H., Br. J. Haematol. 1973, 24, 209-218; Sayers M.H. et al., Br. J. Nutr. 1974, 31, 367-375; Sayers M.H. et al., Br. J. Haematol. 1972, 28, 483-495). Oft wird dabei angenommen, dass die Reduktion des

schlechtlöslichen, dreiwertigen Eisens zum gutlöslichen zweiwertigen Eisen eine entscheidende Rolle spielt.

Aus dieser Überlegung heraus wurden spezielle Eisenpräparate entwickelt, welche Ascorbinsäure enthalten, und diese sind heute im Markt gut vertreten. Es handelt sich bei diesen Präparaten um Kombinationen von Eisen(II)-salzen, vorwiegend Eisen (II)-sulfat, mit Ascorbinsäure. Die Ascorbinsäure dient bei diesen Präparaten dazu, die Oxidation von Eisen (II)- zu Eisen(III) im Präparat zu verhindern.

Weiter ist bekannt, dass Eisen(II)-Salze mit Ascorbinsäure einen farbigen Komplex bilden, und dass Ascorbinsäure mit Eisen(III)-chlorid bei saurem pH einen löslichen Chelatkomplex bildet, jedoch nicht mit Eisen(III)-Niederschlägen bei alkalischem pH. Der lösliche Eisen(III)-chelatkomplex ist stabil und hält Eisen in löslicher Form auch bei anschließender Alkalinisierung der Lösung (Conrad, M.E. et al., Gastroenterology 1968, 55, 35-45).

Durch Mössbauer- und UV/VIS-Spektroskopie unter sauerstofffreien Bedingungen konnte gezeigt werden, dass Ascorbinsäure im pH-Bereich 6-7 mit Fe^{2+} keine Komplexe bildet, jedoch mit Fe^{3+} (Hamed, M.Y. et al., Inorg. Chim. Acta 1988, 152, 227-231). Fe^{2+} bildet mit Ascorbinsäure keine Komplexe, und daher werden im alkalischen Bereich Ausfällungen beobachtet, im Gegensatz zum System Fe^{3+} mit Ascorbinsäure, das bei neutralem und alkalischem pH als Fe(III)-Komplexlösung vorliegt (Gorman, J.E. et al., J. of Food Science 1983, 48, 1217-1225). Fe^{3+} bildet mit Ascorbinsäure bei pH 6,5 einen roten, wasserlöslichen 1:1 Komplex (Hamed, M.Y. et al., Inorg. Chim Acta 1988, 12, 227-231).

Eisen (III)-Komplexe lassen sich in folgende zwei Gruppen einteilen:

- solche, die unter physiologischen Bedingungen (pH7) mit NADP(H) zu Eisen (II) reduzierbar sind
- solche, die unter diesen Bedingungen nicht reduzierbar sind.

Das entscheidende Redoxpotential liegt hierfür bei -324 mV. Dies ist das Redoxpotential von NAD(P)H/NADP⁺ bei pH 7.

Bekannt ist, dass das Redoxpotential für die Reaktion von Ascorbinsäure zu Dehydroascorbinsäure bei pH 7 bei -66 mV liegt (Borsook, H. et al., Proc. N.A.S. 1933, 875-878). Das bedeutet, dass Eisen(III)-Komplexe mit einem Redoxpotential von < -66 mV bei pH 7 nicht durch Ascorbinsäure reduziert werden können. Eisen(III)-Polymaltose-Komplex weist bei pH 7 ein

Redoxpotential von -332 mV auf (Crichton, R.R., Danielson, B.G., Geisser, P. Iron Therapy with special emphasis on Intravenous administration, 2. Auflage, UNI-MED Verlag AG, Bremen, 2005, S. 44, Fig. 6.4).

In der gesamten vorliegenden Patentanmeldung sind alle Redoxpotentiale stets gegenüber einer Normalwasserstoffelektrode (NHE) gemessen und angegeben.

Bereits ältere Studien haben die Reduktion von Eisen³⁺ zu Eisen²⁺ unter gastro-intestinalen Bedingungen angezweifelt (Gorman, J.E. et al., J. of Food Science 1983, 48, 1217-1225). Neuere Studien zeigen, dass bei stark saurem pH eine Reduktion stattfindet, dass aber die Bildung eines Eisen(III)-Ascorbinsäure-Komplexes die schnellere Reaktion ist und auch bei höheren pH-Werten stattfinden kann (Dorey, C. et al., Iron Club Meeting 1988; Xu, J. et al. Inorg. Chem 1990, 29, 4180-4184).

Bereits 1968 wurde gezeigt, dass FeCl₂ und FeCl₃ in Kombination mit Ascorbinsäure weit bessere Absorptionsresultate zeigen als ohne (Conrad, M.E. et al., Gastroenterologie 1968, 55, 35-45). Konkret wurde in dieser Studie gezeigt, dass Fe(III) aus FeCl₃ etwa gleich gut resorbiert wird wie Fe(II) aus FeCl₂, dass Ascorbinsäure einen Absorptions-Steigerungseffekt für Fe(II) und Fe(III) bewirkt, dass von den untersuchten Präparaten der Fe(III)-Ascorbinsäure-Komplex die beste Absorption aufweist, und dass das entsprechende Präparat nicht nur bei anämischen, sondern auch bei nicht anämischen Ratten eine höhere Absorption aufweist als die anderen untersuchten Präparate.

Derman ((Derman, D.P. et al., Scand. J. Haematol. 1980, 25, 193-201) konnte zeigen, dass die Absorption von 3 mg Fe als Ferritin bzw. Eisen(III)-hydroxid aus eines Mais-Porridge-Mahlzeit durch die Zugabe von 100 mg Ascorbinsäure von je 0,4 % auf 12,1 bzw. 10,5 % verbessert wird. Der Anteil von dialysierbarem Eisen konnte durch Komplexbildung mit Ascorbinsäure bei pH 3,0 und 7,0 enorm verbessert werden.

Es ist weiterhin bekannt, dass Säure die Absorption von Eisen(II)-Salzen oder Hämoglobin-Eisen nicht erhöht, jedoch die Absorption von Eisen aus Eisen(III)-Salzen und der Nahrung erhöhen könnte (Conrad, M.E. et al., Gastroenterology 1968, 55, 35-45). Ionisches Eisen (III) wird von der intestinalen Mucosa nicht absorbiert, und daher müssen gastrointestinale Sekrete ionisches Eisen(III) zunächst zu ionischem Eisen(II) reduzieren oder es chelatisieren, um das Eisen zu lösen und seine Absorption zu erhöhen.

Eine weitere Studie von Naito (Naito, Y. et al., Digestion 1995, 56, 472-478) hat gezeigt, dass Eisen(II)-Ionen in Kombination mit Ascorbinsäure locale Ulcerationen im Magen-Darm-Trakt auslösen, und dass die durch Sauerstoffradikale vermittelte Lipidperoxidation eine entscheidende Rolle bei der Pathogenese von gastrischen Ulcerationen spielt, die durch Eisen(II) in Kombination mit Ascorbinsäure ausgelöst werden.

Früher wurde angenommen, dass hohe Konzentrationen von Ascorbinsäure die Lipidperoxidation inhibieren, vermutlich aufgrund direkter Antioxidations-Eigenschaften (Bucher, J.R., et al, Fund. Appl. Tox. 1983, 3, 222-226), aber auch durch Halten von Eisen ausschließlich in der reduzierten Form (Baughler, J.M. et al., J. Biol. Chem. 261, 10282-10289).

Eisen (II) reagiert aber mit Sauerstoff zu Eisen (III) und freien OH-Radikalen. Die Bildung dieser Radikale führt zu intensiven Nebenwirkungen und ist unerwünscht. Eine Studie von Fodor hat in neuerer Zeit gezeigt (Fodor, I. et al., Biochim. Biophys. Acta 961 (1988), 96-102), dass die Kombination von Eisen (II) mit Ascorbinsäure zu signifikant mehr Ulcerationen im Magen-Darm-Trakt führt als Eisen(II) allein. Weiter hat diese Studie gezeigt, dass Ascorbinsäure in Kombination mit Eisen(II) ein Promoter der Lipidperoxidation ist und kein Inhibitor wie früher angenommen, da die Kombination von Eisen(II) mit Ascorbinsäure von allen untersuchten Kombinationen die intensivste Lipidperoxidation induzierte. Die Lipidperoxidation ist ihrerseits verantwortlich für Schädigungen biologischer Membranen und damit für Ulcerationen.

Auch weitere Studien zeigen immer wieder die Toxizität der Kombination von Eisen(II) und Ascorbinsäure auf (Higson, F.K., et al., Free Rad. Res. Comms, 1988, 5, 107-115; Uchida, K. et al., Agric. Biol. Chem. 1989, 53, 3285-3292). Die Schäden die durch diese toxischen Effekte auf Zellebene entstehen, geben dann Anlass zu Nebenwirkungen und einer schlechten Patienten-Compliance.

Oxidativer Stress, insbesondere die Lipidperoxidation, wird z.B. mit einem erhöhten Risiko, an Herzinfarkt, Krebs und Atherosklerose zu erkranken, in Verbindung gebracht. Die oxidative Modifizierung von Low-Density Lipoproteinen (LDL) wird für die Atherogenese verantwortlich gemacht (s. in Tuomainen et al., Nutrition Research, Vol 19, No.8, pp. 1121-1132, 1999 angegebene Referenzen).

Die Erfinder stellten sich daher die Aufgabe, gut verträgliche Eisen(III)-Präparate in Kombination mit einer oder mehreren redoxaktiven Substanz(en) zu finden, die geeignet sind, Eisenmangel-Zustände zu behandeln, und die eine verbesserte Bioverfügbarkeit des Eisens gewährleisten, ohne die oben beschriebenen nachteiligen Auswirkungen der bekannten Eisen(II)-Ascorbinsäure-Kombinationspräparate wie Bildung von Ulcerationen im Magen-Darm-Trakt und oxidativer Stress durch Lipidperoxidation zu zeigen.

Aufgabe der Erfindung war daher, eine Kombination von Eisen(III) und einer oder mehreren redoxaktiven Substanz(en) bereitzustellen, in der das Eisen(III) nicht durch die redoxaktive(n) Substanz(en), insbesondere Ascorbinsäure, zu Eisen(II) reduziert wird und somit keinen oxidativen Stress verursacht. Die optimale Absorptionsmöglichkeit für Eisen durch Bildung von Eisen(III)-Komplexen mit der/den redoxaktiven Substanz(en) sollte dagegen ausgenutzt werden.

Diese Aufgabe wird gelöst durch das erfindungsgemäße Präparat, das Eisen(III)-Komplexverbindungen mit einem spezifischen Redoxpotential, insbesondere solche mit Kohlenhydraten oder Derivaten davon, und eine oder mehrere redoxaktive Substanz(en), insbesondere Ascorbinsäure, umfasst.

Eisen(III)-Komplexverbindungen mit Kohlenhydraten, insbesondere mit Polymaltose (Maltodextrin) sind besonders verträglich und besitzen eine hohe Patienten-Compliance. Unter der Behandlung mit den Eisen(III)-Komplexen tritt kein oxidativer Stress auf.

Untersuchungen der Erfinder haben gezeigt, dass Eisen(III)-Polymaltosekomplex, welcher bei pH 7 ein Reduktionspotential von -332 mV aufweist, bei pH 3, 5,5 und 8 in gepufferter Lösung (Puffersysteme pH 3,0: 10^{-3} mol/l HCl; pH 5,5 und pH 8,0: 0,1 mol/l $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{NH}_3$; s. Geisser, P., *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 1990, 40 (II), 7, 754-760) unter Sauerstoffausschluss nicht mit Ascorbinsäure zu Dehydroascorbinsäure reagiert.

Eisen(III)-Polymaltose-Komplex-Verbindungen führen zwar nur zu einer langsamen Erhöhung des Ferritinspiegels, werden aber effizienter für die Hämoglobin-Synthese verwendet (T.-P. Tuomala et al., *aaO.*, p. 1127).

Unter Eisenmangel-Zustand gemäß der Erfindung wird ein Zustand verstanden, bei dem Hämoglobin, Eisen und Ferritin im Plasma vermindert

sind und Transferrin erhöht ist, was zu einer erniedrigten Transferrin-Sättigung führt.

Der erfindungsgemäß zu behandelnde Zustand umfasst Eisenmangelanämie und Eisenmangel ohne Anämie. Die Einteilung kann beispielsweise durch den Hämogloblinwert und den Wert für die Transferrinsättigung (%) erfolgen. Referenzwerte für Hämoglobin, bestimmt durch Durchflusssyfo metrie oder die photometrische Cyanhämogloblinmethode, und Referenzwerte für Eisen, Ferritin und Transferrin sind beispielsweise gelistet in der Referenzdatenbank der Charité, Institut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie (<http://www.charite.de/llp/routine/parameter.html>) und in Thomas, L. Labor und Diagnose, TH Book Verlagsgesellschaft, Frankfurt/Main 1998. Die Transferrinsättigung ist bei Patienten ohne Eisenmangel in der Regel > 16 %. Der Ferritin-Wert beträgt bei Patienten ohne Eisenmangel in der Regel mindestens 30 µg/l, und der Hämogloblinwert mindestens 130 g/l.

Laut M. Wlck, W. Pinggera, P. Lehmann, Eisenstoffwechsel – Diagnostik und Therapien der Anämien, 4., erw. Aufl. Springer Verlag Wien 1998 lassen sich alle Formen des Eisenmangels klinisch-chemisch nachweisen. Dabei geht im allgemeinen eine erniedrigte Ferritin-Konzentration mit kompensatorisch erhöhtem Transferrin und niedriger Transferrinsättigung einher.

Weiter ist das erfindungsgemäße Präparat zur Verbesserung der Immunabwehr und zur Verbesserung der Hirnleistung einsetzbar.

Verbesserung der Immunabwehr im Sinne der Erfindung bedeutet eine signifikante Verbesserung der Immunantworten, wie sie sich beispielsweise in einer signifikanten Verbesserung der Lymphozytenantwort gegenüber Phytohämagglutinin (PHA) unter Verwendung der MIT-Methode, in einer Verbesserung im Nitroblau-Tetrazoliumtest (MBT) unter Verwendung von Neutrophilen, in einer Verbesserung der bakteriziden Kapazität von Neutrophilen (PCA) gemessen durch das turbidimetrische Verfahren, in einer Verbesserung der monoklonalen Antikörper, beispielsweise CD3, CD4, CD8 und CD56, ausgezählt beispielsweise mit einem BD-Fließzytometer mit einfacher Färbemethode und/oder in der Antikörperantwort gegenüber Masern, H-Influenza und Tetanus zeigt. Die erfindungsgemäße Verwendung verläuft in den letztgenannten Fällen insbesondere mittels Verbesserung der Neutrophilen-Niveaus, der Antikörperrniveaus und/oder der

Lymphozytenfunktion, bestimmt beispielsweise durch die Lymphozytenreaktion gegenüber Phytohämagglutinin.

Eine Verbesserung der Hirntätigkeit im Sinne der Erfindung schließt insbesondere eine Verbesserung der kognitiven Funktionen und des emotionalen Verhaltens ein und drückt sich beispielsweise in einer Verbesserung im Kurzzeitgedächtnistests (STM), im Langzeitgedächtnistest (LTM), im Test der progressiven Matrices nach Raven, in der Wechsler's Erwachsenenintelligenzskala (WAIS) und/oder im emotionalen Koeffizienten (Baron EQ-I, YV-Test; Jugendversion) aus.

Das erfindungsgemäße Präparat ist auch zur Behandlung des „Restless Legs-Syndroms“ einsetzbar (RLS, auch als Ekbom's Syndrom bekannt). Es handelt sich um eine Erkrankung, bei der die Patienten nicht in der Lage sind, sitzen zu bleiben oder gar still zu stehen. Die Patienten leiden weiter wegen des unwiderstehlichen Bewegungsdrangs unter ausgeprägter Schlaflosigkeit. Sobald der Patient sich bewegt, verschwinden die Symptome, kehren aber sofort zurück, wenn die Bewegung aufhört. Wenn Patienten zum Liegen gezwungen werden, beobachtet man unfreiwillige Beinbewegungen. Für weitere Erläuterungen dieser Indikation wird auf WO 2004/083693 verwiesen.

Das erfindungsgemäße Präparat ist weiter zur Behandlung von Eisenmangelzuständen bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, insbesondere Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, geeignet.

Auch zur Behandlung oder Vorbeugung von Eisenmangelzuständen bei Schwangeren ist das erfindungsgemäße Präparat besonders geeignet. Insbesondere, wenn noch weitere pharmakologisch wirksame Bestandteile in Form von Vitaminen abgesehen von Ascorbinsäure, Mineralstoffen, Spurenelementen; Nährstoffen und/oder Spurenelementen enthalten sind, wie im folgenden beschrieben.

Erfindungsgemäß anwendbare Eisen(III)-Komplexverbindungen sind solche mit einem Redoxpotential bei pH 7 von -324 mV bis -750 mV, bevorzugt -330 mV bis -530 mV, besonders bevorzugt -332 mV bis -475 mV. Diese Bedingungen werden insbesondere von bestimmten Eisen(III)-Polymaltosekomplexen, Eisen(III)-Dextrin-Komplexen, Eisen(III)-Dextran-Komplexen und Eisen(III)-Sucrose-Komplexen sowie dem Eisen(III)-Transferrin-Komplex erfüllt. Von diesen sind Eisen(III)-Polymaltose-Komplexe mit dem

genannten Redoxpotential besonders bevorzugt. Es sind aber auch andere Eisen(III)-Komplexverbindungen geeignet, solange sie ein Redoxpotential im angegebenen Bereich aufweisen.

Erfindungsgemäß anwendbare Eisen(III)-Komplexverbindungen sind insbesondere solche mit Kohlenhydraten. Sie schließen bevorzugt diejenigen ein, worin Kohlenhydrate aus der Gruppe ausgewählt werden, die aus Dextranen und Derivaten davon, Dextrinen und Derivaten davon sowie Pullulan, Oligomeren und/oder Derivaten davon besteht. Die genannten Derivate umfassen insbesondere die hydrierten Derivate. Besonders bevorzugt sind Eisen(III)-Komplexverbindungen mit Dextrinen oder Oxidationsprodukten davon. Beispiele der Herstellung der erfindungsgemäßen Eisen(III)-Komplexverbindungen finden sich beispielsweise in den eingangs erwähnten Patentschriften DE 14679800, WO 04037865 A1, US 3076798, WO 03/087164 sowie WO 02/46241, deren Offenbarungsgehalt insbesondere hinsichtlich der Herstellverfahren hier vollumfänglich eingeschlossen sein soll. Der Begriff der erfindungsgemäß bevorzugt verwendeten „Dextrine“ ist eine Sammelbezeichnung für verschiedene niedere und höhere Polymere aus D-Glucose-Einheiten, die bei unvollständiger Hydrolyse von Stärke entstehen. Dextrine können ferner durch Polymerisation von Zuckern hergestellt werden (z.B. WO 02083739 A2, US 20030044513 A1, US 3766165). Zu den Dextrinen gehören die Maltodextrine bzw. Polymaltosen, die durch enzymatische Spaltung von zum Beispiel Mais- oder Kartoffelstärke mit α -Amylase hergestellt werden und die durch den Hydrolysegrad ausgedrückt durch den DE-Wert (Dextrose-Äquivalent) charakterisiert werden. Polymaltose kann erfindungsgemäß auch durch saure Hydrolyse von Stärken, insbesondere von Dextrinen erhalten werden. Die Herstellung der erfindungsgemäß anwendbaren Eisen(III)-Komplexverbindungen erfolgt im allgemeinen durch Umsetzung von Eisen(II)- oder (III)-salzen, insbesondere Eisen(III)-chlorid, mit den Dextrinen, insbesondere Polymaltose, oder Oxidationsprodukten der Dextrine in wässriger alkalischer Lösung ($\text{pH} > 7$) und anschließender Aufarbeitung. Die Herstellung gelingt auch im schwach sauren pH-Bereich. Bevorzugt sind jedoch alkalische pH-Werte von beispielsweise > 10 .

Das Anheben des pH-Wertes erfolgt bevorzugt langsam bzw. allmählich, was beispielsweise dadurch erfolgen kann, dass zunächst eine schwache Base zugesetzt wird, beispielsweise bis zu einem pH von etwa 3;

anschließend kann dann mit einer stärkeren Base weiter neutralisiert werden. Als schwache Base kommen beispielsweise Alkali- oder Erdalkalicarbonate, -bicarbonate, wie Natrium- und Kaliumcarbonat oder -bicarbonat oder Ammoniak infrage. Starke Basen sind beispielsweise Alkali- oder Erdalkalihydroxide, wie Natrium-, Kalium-, Calcium- oder Magnesiumhydroxid.

Die Umsetzung kann durch Erwärmen begünstigt werden. Beispielsweise können Temperaturen in der Größenordnung von 15°C bis zur Siedetemperatur angewendet werden. Es ist bevorzugt, die Temperatur allmählich zu steigern. So kann beispielsweise zunächst auf etwa 15 bis 70°C erwärmt und allmählich bis zum Sieden gesteigert werden.

Die Reaktionszeiten liegen beispielsweise in der Größenordnung von 15 Minuten bis zu mehreren Stunden, z.B. 20 Minuten bis 4 Stunden, beispielsweise bei 25 bis 70 Minuten, z. B. 30 bis 60 Minuten.

Nach erfolgter Umsetzung kann die erhaltene Lösung beispielsweise auf Raumtemperatur abgekühlt und gegebenenfalls verdünnt und gegebenenfalls filtriert werden. Nach dem Abkühlen kann der pH-Wert durch Zugabe von Säure oder Base auf den Neutralpunkt oder leicht darunter, beispielsweise auf Werte von 5 bis 7 eingestellt werden. Als Basen können beispielsweise die vorstehend zur Umsetzung genannten verwendet werden. Säuren schließen beispielsweise Salzsäure und Schwefelsäure ein. Die erhaltenen Lösungen werden gereinigt und können direkt zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden. Es ist aber auch möglich, die Eisen(III)-Komplexe aus der Lösung zu isolieren, beispielsweise durch Ausfällen mit einem Alkohol, wie einem Alkanol, beispielsweise Ethanol. Die Isolierung kann auch durch Sprühtrocknung erfolgen. Die Reinigung kann in üblicher Weise erfolgen, insbesondere zur Entfernung von Salzen. Dies kann z. B. durch Umkehrosmose erfolgen, wobei eine derartige Umkehrosmose z. B. vor der Sprühtrocknung oder vor dem direkten Einsatz in Arzneimitteln durchgeführt werden kann.

Die erhaltenen Eisen(III)-Komplexe weisen beispielsweise einen Eisengehalt von 10 bis 40 % Gew./Gew., insbesondere 20 bis 35% Gew./Gew. auf. Sie sind im allgemeinen gut wasserlöslich. Man kann daraus neutrale wässrige Lösungen mit beispielsweise 1 % Gew./Vol. bis 20 % Gew./Vol. Eisengehalt herstellen. Diese Lösungen lassen sich thermisch sterilisieren.

Bezüglich der Herstellung von Eisen(III)-Polymaltose-Komplexverbindungen kann auch auf die US 3076798 verwiesen werden.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird eine Eisen(III)-hydroxid-Polymaltose-Komplexverbindung verwendet. Bevorzugt besitzt diese die Eisen(III)-Polymaltose-Komplexverbindung ein Molekulargewicht im Bereich von 20000 bis 500000, in einer bevorzugten Ausführungsform 30000 bis 80000 Dalton (bestimmt mittels Gelpermeationschromatographie, beispielsweise wie von Gelsser et al. in *Arzneim. Forsch/Drug Res.* 42(11), 12,1439-1452 (1992), Absatz 2.2. 5. beschrieben). Eine besonders bevorzugte Eisen(III)-hydroxid-Polymaltose-Komplexverbindung ist das im Handel erhältlich Maltifer® der Firma Vifor (International) AG, Schweiz. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform wird eine Eisen(III)-Komplexverbindung mit einem Oxidationsprodukt von einem oder mehreren Maltodextrinen verwendet. Diese ist beispielsweise erhältlich aus einer wässrigen Eisen(III)-Salzlösung und einer wässrigen Lösung des Produktes der Oxidation von einem oder mehreren Maltodextrinen mit einer wässrigen Hypochloritlösung bei einem pH-Wert im alkalischen Bereich, wobei beim Einsatz von einem Maltodextrin dessen Dextrose-Äquivalent bei 5 bis 37 und beim Einsatz eines Gemisches aus mehreren Maltodextrinen das Dextrose-Äquivalent des Gemisches bei 5 bis 37 und das Dextrose Äquivalent der am Gemisch beteiligten einzelnen Maltodextrine bei 2 bis 40 liegt. Das gewichtsmittlere Molekulargewicht M_w der so erhaltenen Komplexe beträgt beispielsweise 30 kDa bis 500 kDa, bevorzugt 80 bis 350 kDa, besonders bevorzugt bis zu 300 kDa (bestimmt mittels Gelpermeationschromatographie, beispielsweise wie von Gelsser et al. in *Arzneim. Forsch/Drug Res.* 42(11), 12,1439-1452 (1992), Absatz 2.2. 5. beschrieben). Diesbezüglich kann beispielsweise auf die WO 2004037865 A1 verwiesen werden, deren Offenbarungsgehalt vollumfänglich in vorliegender Anmeldung eingeschlossen sein soll.

Bezüglich der Herstellung von Eisen-Komplexverbindungen mit hydrierten Dextrinen kann auf die WO 03/087164 verwiesen werden.

Bezüglich der Herstellung von Eisen(III)-Pullulan-Komplexverbindungen kann auf die WO 02/46241 verwiesen werden.

Als redoxaktive Substanz(en) ist/sind erfindungsgemäß Ascorbinsäure, Vitamin E, Cystein, physiologisch verträgliche Phenole/Polyphenole und Gluthathion verwendbar. Als physiologisch verträgliche Phenole/Polyphenole

kommen z.B. Quercetin, Rutin, Flavone, andere Flavonoide (z.B. Campherate) und Hydrochnone in Frage, insbesondere Quercetine, sowie Derivate der genannten Verbindungen. Besonders bevorzugt ist Ascorbinsäure. Es können eine oder mehrere dieser redoxaktiven Substanzen eingesetzt werden, besonders bevorzugt sind die Kombination von Vitamin E mit Ascorbinsäure und Ascorbinsäure allein.

Im erfindungsgemäßen Präparat liegen Eisen(III)-Komplexverbindung und redoxaktive Substanz(en), insbesondere Ascorbinsäure, bevorzugt im Gewichtsverhältnis 1:0,05 bis 1:20 vor, bevorzugt 1: 0,3 bis 1: 2, besonders bevorzugt 1:0,4 bis 1:1,8, am bevorzugtesten 1:1,5 (bezogen auf die Eisen(III)-Komplexverbindung, nicht auf Eisen(III)).

Das erfindungsgemäße Präparat kann ggf. weitere pharmakologisch wirksame Bestandteile enthalten, die aus der aus Vitaminen abgesehen von Ascorbinsäure, Spurenelementen, Mineralstoffen, Nährstoffen und Cofaktoren bestehenden Gruppe ausgewählt werden. Der/die weiteren pharmakologisch wirksamen Bestandteile sind bevorzugt die Vitamine B-Carotin, Thiamin (Vitamin B₁), Riboflavin (Vitamin B₂), Pyridoxin (Vitamin B₆), Cyanocobalamin (Vitamin B₁₂), Cholecalciferol (Vitamin D₃), α -Tocopherol (Vitamin E), Biotin (Vitamin H), die Cofaktoren Pantothersäure, Nicotinamid, Folsäure, die Spurenelemente/Mineralien Kupfer, Mangan, Zink, Calcium, Phosphor und/oder Magnesium und die Nährstoffe Aminosäuren, Oligopeptide, Kohlenhydrate und Fette, gegebenenfalls in Form physiologisch verträglicher Salze. Als physiologisch verträgliche Salze kommen alle üblichen physiologisch verträglichen Salze in Frage, bevorzugt Salze anorganischer Säuren oder Basen wie Hydrochloride, Sulfate, Chloride, Phosphate, Hydrogenphosphate, Dihydrogenphosphate, Hydroxide oder Salze organischer Säuren wie z.B. Acetate, Fumarate, Maleate, Citrate usw. Die weiteren pharmakologische wirksamen Bestandteile können auch als Hydrate oder Solvate vorliegen. Phosphor wird bevorzugt in Form von Phosphaten oder Hydrogenphosphaten zugesetzt.

Da Ascorbinsäure bei neutralem pH mit Luftsauerstoff zu Dehydroascorbinsäure oxidiert wird, sind Präparate in Form von üblichen, der Luft ausgesetzten Lösungen erfindungsgemäß wenig bis gar nicht geeignet.

Präparate, die über einen längeren Zeitraum stabil sind, wie Tabletten (Kau-, Film-, Brausetabletten), Brausegranulate, Pulvermischungen, Kapseln, Sachets oder aber Kits, in denen der Eisen(III)-Komplex und ggf. weitere

Bestandteile in Lösung, z.B. in Portlons-Vials oder -flaschen vorliegt und die Redoxaktiven Substanz(en), insbesondere Ascorbinsäure, bevorzugt in Pulver- oder Granulatform, unmittelbar vor der Einnahme zugesetzt wird, sind jedoch gut geeignet. Als Lösungsmittel für die letztgenannten Lösungen dient i.a. Wasser, es sind aber auch übliche Sirupgrundlagen oder Säfte geeignet. Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäß Single-Dose-Container (Monodosenbehälter), d.h. Gefäße, bevorzugt aus Glas, deren Deckel als Behälter für die redoxaktiven Substanzen ausgestaltet ist, die dann kurz vor der Einnahme durch Durchdrücken des Deckelbodens in das Gefäß eingebracht und mit dessen Inhalt gemischt wird. Derartige Single-Dose-Container sind bekannt und auf dem Markt erhältlich.

Weiter ist es erfindungsgemäß vorgesehen, die Eisen(III)-Komplexverbindung gleichzeitig oder zeitnah mit der/den redoxaktiven Substanzen, insbesondere Ascorbinsäure einzunehmen, wobei die redoxaktive(n) Substanz(en) bevorzugt in Form einer Lösung, besonders bevorzugt als Fruchtsaft, insbesondere Orangensaft eingenommen wird.

Zeitnah bedeutet dabei, dass beide Komponenten im Abstand von höchstens 2 Stunden gegeben werden, bevorzugt höchstens 30 Minuten.

Dabei werden bevorzugt 40 mg bis 120 mg, bevorzugter 60 mg bis 100 mg Eisen(III) (berechnet als Eisen (III), nicht als Eisen(III)-Komplex) als Tablette, Kapsel, Tropfen, Saft, Dragees oder andere orale galenische Zubereitung mit 100 ml Orangensaft, entsprechend einem Ascorbinsäure-Gehalt von ca. 150 mg, eingenommen. Besonders bevorzugt sind Tabletten, die 60 mg oder 100 mg Eisen(III) enthalten. Ggf. können weitere pharmakologisch wirksame Bestandteile wie vorstehend erläutert entweder in der Zubereitung des Eisen(III)-Komplexes oder in der Lösung der redoxaktiven Substanz(en) oder in beiden enthalten sein.

Die Eisen(III)-hydroxid-Komplex-Verbindungen und die redoxaktive(n) Substanz(en) sowie ggf. weitere Bestandteile können mit üblichen pharmazeutischen Träger- bzw. Hilfsstoffen in die geeignete Darreichungsform gebracht werden. Dazu können übliche Bindemittel bzw. Gleitmittel, Verdünnungsmittel, Sprengmittel, Füllstoffe etc. verwendet werden. Tabletten können mit üblichen Filmbildnern beschichtet werden. Weiter können Aroma-, Geschmacks- und Farbstoffe zugesetzt werden, falls gewünscht.

Die erfindungsgemäß verwendeten Eisen(III)-hydroxid-Komplexverbindungen werden oral verabreicht. Die tägliche Dosis beträgt beispielsweise zwischen 10 und 500 mg Eisen(III)/Tag der Anwendung. Patienten mit Eisenmangel oder Eisenmangel-Anämie nehmen z.B. 2 bis 3 mal täglich je 100 mg Eisen(III) ein, und Schwangere 1 bis 2 mal täglich 60 mg Eisen(III) (jeweils berechnet als Eisen(III), nicht als Komplex).

Die tägliche Dosis redoxaktive Verbindung, insbesondere Ascorbinsäure, beträgt beispielsweise 50 bis 300 mg täglich, bevorzugt ca. 150 mg entsprechend in etwa einem Glas Orangensaft.

Die Verabreichung kann bedenkenlos über einen Zeitraum von mehreren Monaten bis zur Verbesserung des Eisenstatus, reflektiert durch den Hämoglobin-Wert, die Transferrin-Sättigung und den Ferritin-Wert der Patienten, oder zur gewünschten Verbesserung der Hirnleistung oder Immunantwort oder der Besserung der Symptome des Restless Legs-Syndrom erfolgen.

Das erfindungsgemäße Präparat kann von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen eingenommen werden.

Die erfindungsgemäße Verwendung verläuft insbesondere mittels Verbesserung der Eisen-, Hämoglobin-, Ferritin- und Transferrinwerte, einer Verbesserung im Kurzzeitgedächtnistests (STM), im Langzeitgedächtnistest (LTM), im Test der progressiven Matrices nach Raven, in der Wechsler Erwachsenenintelligenzskala (WAIS) und/oder im emotionalen Koeffizienten (Baron EQ-i, YV-Test; Jugendversion), oder einer Verbesserung der Neutrophilen-Niveaus, der Antikörperspiegel und/oder der Lymphozytenfunktion.

Die Erfindung wird in ihrer Wirkungsweise durch die folgenden Beispiele erläutert und belegt.

BEISPIELE

Beispiel 1

Es wurden auf übliche Weise beschichtete Filmtabletten hergestellt, die pro Stück folgende Bestandteile enthielten:

ß-Carotin	7,2 mg
Vitamin B1 (als Thiamin-Nitrat)	2,0 mg
Vitamin B2	1,8 mg
Vitamin B6 (als Pyridoxin Hydrochlorid)	2,7 mg
Vitamin B12	0,0026 mg

Ascorbinsäure	95 mg
Vitamin D3	10 µg
Vitamin E	12 mg
Biotin	0,1 mg
Calciumpanthothenat	7,6 mg
Nicotinamid	20 mg
Folsäure	0,8 mg
Kupfersulfat, wasserfrei	5 mg
Manganchlorid-Tetrahydrat	11 mg
Zinksulfat-Monohydrat	52 mg
Calciumhydrogenphosphat, wasserfrei	439 mg
Magnesiumoxid	166 mg
Eisen(III)-Polymaltose-Komplex	226 mg (60 mg Fe(III))
Croscarmellose-Natrium	41 mg
Kolloidales wasserfreies Siliziumoxid	7 mg
Magnesiumstearat	6 mg
Mikrokristalline Cellulose	116 mg
Opadry 85F27316 (Filmbildner)	50 mg

Beispiel 2

Es wurden auf übliche Weise beschichtete Filmtabletten hergestellt, die pro Stück folgende

Bestandteile enthielten:

Eisen(III)-Polymaltose-Komplex	226 mg (60 mg Fe(III))
Ascorbinsäure	95 mg
Croscarmellose-Natrium	41 mg
Kolloidales wasserfreies Siliziumoxid	7 mg
Magnesiumstearat	6 mg
Mikrokristalline Cellulose	116 mg
Opadry 85F27316 (Filmbildner)	50 mg

Beispiel 3

Bei der Untersuchung von Eisen(III)-Polymaltose-Komplex mit Ascorbinsäure (Ascorbinsäure) bei pH 3,0, 5,5 und 8,0 wurde folgendes gemessen:

pH	Reaktionszeit [h]	Bildung von Fe ²⁺ -Ionen [%]	Bildung von Dehydroascorbinsäure [%]
3,0	2	2	2
	4	7	7
5,5	2	0	0
8,0	2	5	9
	4	5	13

Die gepufferten Lösungen (Puffer wie vorstehend beschrieben, s. Geisser, P., Arnelm.-Forsch./Drug Res. 1990, 40 (II), 7, 754-760) wurden in

einem molaren Verhältnis von Fe(III) : Ascorbinsäure von 1:1 gemischt, wobei die Konzentration in der Mischung an Fe(III) und Ascorbinsäure je 5×10^{-5} mol/l betrug, und mit einem üblichen UV-VIS Spektrophotometer untersucht. Dabei wurde strikt unter Sauerstoffausschluss gearbeitet.

Aus der Tabelle ergibt sich klar, dass Eisen(III)-Polymaltose-Komplex mit Ascorbinsäure innerhalb von 4 Stunden bei pH-Werten zwischen 3 und 8 nur langsam zu Dehydroascorbinsäure und Fe(II) reagiert.

Beispiel 4

Klinische Studie

Es wurde die Wirkung von frisch gepresstem Orangensaft (Enhancer) und Tee (Inhibitor) auf die Aufnahme von markiertem ^{59}Fe in Erythrocyten nach der oralen Gabe von Eisen(III)-Polymaltose-Komplex bei Personen mit und ohne Eisenmangel untersucht.

Methodologie:

Es handelt sich um eine Ein-Zentren-Kreuzstudie. Jede Testperson nahm an zwei Perioden teil, während derer eine Einzeldose von 100 mg Eisen als mit ^{59}Fe markierter Eisen(III)-Polymaltose-Komplex gegeben wurde (markiertes Maltofer® (Vifor (International) AG, Schweiz)). Während einer Periode fasteten die Testpersonen vor der Gabe des Präparats über Nacht, während der anderen erhielten sie vor der Medikamentengabe definierte Nahrung (Gruppe A und Gruppe B). Als Alternative wurde die Medikation im gesättigten Zustand mit einem Eisenaufnahme-Enhancer (Orangensaft) oder einem Eisenaufnahme-Inhibitor (schwarzer Tee) gegeben (Gruppe C und Gruppe D). Insgesamt nahmen 32 Personen an der Studie teil. Es handelt sich sowohl um gesunde Personen als auch um solche mit Eisenmangel. Im Detail wurden die Gruppen wie folgt aufgeteilt:

Gruppe A: Personen mit Eisenmangel, die das Testmedikament aufeinanderfolgend jeweils im Zustand nach standardisierter Nahrungsaufnahme bzw. nach Fasten über Nacht erhielten.

Gruppe B: Normale Testpersonen, die das Testmedikament aufeinanderfolgend jeweils im Zustand nach standardisierter Nahrungsaufnahme bzw. nach Fasten über Nacht erhielten.

29

Gruppe C: Personen mit Eisenmangel, die das Testmedikament aufeinanderfolgend im Zustand nach standardisierter Nahrungsaufnahme gemeinsam jeweils mit Orangensaft bzw. mit schwarzem Tee erhielten.

Gruppe D: Normale Personen, die das Testmedikament aufeinanderfolgend im Zustand nach standardisierter Nahrungsaufnahme gemeinsam jeweils mit Orangensaft bzw. mit schwarzem Tee erhielten.

Das Testmedikament wurde in Gruppe A und B zusammen mit 100 ml Leitungswasser verabreicht, entweder auf nüchternen Magen (d.h. nach Fasten über Nacht) oder nach einem standardisierten Frühstück.

In Gruppe C und D wurde das Testmedikament nach einem standardisierten Frühstück mit 100 ml frisch gepresstem Orangensaft (entsprechend einem nach üblichen Methoden bestimmten Ascorbinsäure-Gehalt von 150 mg) oder mit 100 ml schwarzem Tee gegeben.

In allen Gruppen wurden für den Test jeweils 2 ml ⁵⁹Fe-markierte Maltofer®-Tropfen, entsprechend 100 mg Eisen, in jeweils 100 ml Wasser, Orangensaft bzw. schwarzen Tee (Earl Grey, 1 Teebeutel auf 100 ml Wasser, 4 min ziehen lassen) gegeben und damit zusammen eingenommen. Die verwendete Tasse wurde sofort mit 100 ml Wasser gespült und dieses Wasser ebenfalls getrunken.

Bei Gabe des Testmedikaments im Zustand nach Nahrungsaufnahme wurde das standardisierte Frühstück 30 Minuten vor der Gabe serviert und musste innerhalb von 30 Minuten beendet sein.

Zusätzlich erhielten alle Testpersonen standardisierte Mittagessen, Nachmittags-Snacks und Abendessen ca. 4, 6 bzw. 9 Stunden nach der Gabe des Testmedikaments.

Die Testpersonen erfüllten die folgenden Anforderungen:

- Hämoglobin < 130 g/l (Eisenmangel) oder ≥ 130 g/l (normal)
- Transferrin-Sättigung < 16 % oder Ferritin < 30 µg/l (Eisenmangel), Transferrinsättigung ≥ 16 % oder Ferritin ≥ 30 µg/l (normal).

- Keine weitere Ursache für Anämie (Thalassämie, maligne Tumore, chronische Infektionen usw.)

Testprodukt

100 mg Eisen wurde oral als 2 ml ^{59}Fe -markierte Eisen(III)-Polymaltose-Komplex-Lösung (Maltofer[®]Tropfen, Vifor (international) AG, Schweiz) in einer Konzentration von 50 mg elementarem Eisen/ml verabreicht. Es handelt sich um einen makromolekularen Komplex (Molekulargewicht 53.200 Dalton). Die Markierung des vom Hersteller bezogenen Testmedikaments Maltofer[®] Tropfen erfolgte im GIN Laboratory, Uppsala University, Schweden nach einer eigenen Herstellungsvorschrift entsprechend GMP and GLP. Es wurden jeweils zwei einzelne Dosen gegeben, unterbrochen durch eine Ausscheidungsperiode von mindestens 21 Tagen. Die verabreichte Radioaktivität in den beiden Perioden war:

Periode 1: 1 MBq ^{59}Fe

Periode 2: 2 MBq ^{59}Fe

Pharmakokinetik und Effizienz

Die primäre Pharmakokinetik- und Effizienz-Variable war der ^{59}Fe -Einbau in Erythrocyten. Der sekundäre Endpunkt war die ^{59}Fe -Aktivität in Plasma. Proben zur Bestimmung von ^{59}Fe in Plasma und Erythrocyten wurden 96 Stunden nach Medikamentengabe und am Tag 7, 14 und 21 nach der Medikamentengabe entnommen. Die Proben wurden in EDTA-Röhrchen gegeben und innerhalb von 60 Minuten zentrifugiert, Proben von Plasma und Erythrocyten wurden bis zur Analyse gekühlt gelagert.

Es wurden folgende Parameter gemessen:

- Hämatologie: Blut-Hämoglobin, Blut-Hämatokrit, Blut-Leukozytenzahl, Blut-RBC, Blut-WBC, Erythrozyten-MCV, MCH, MCHC, Blutplättchen, Serum-TIBC, Serum-Fe, Serum-Transferrinsättigung, Serum-Ferritin
- Klinische Chemie: Serum-Cyanocobalamin (B_{12}), Serum-Folat, RBC-Folat

Ein Plateau in der Erythrozyten-Aufnahme-Kurve wurde bei ca. 20 Tagen/3 Wochen nach der Gabe des Testmedikaments erwartet. Das Blutvolumen wurde aus der Größe und dem Gewicht der Testpersonen nach Nadler et al. (Nadler, S.B., Surgery, 1962, 224-232) bestimmt. Die

gemessene Blut-Radioaktivitätskonzentration wurde zur Ermittlung der Gesamtmenge an im Blut zirkulierenden ^{59}Fe mit dem Blutvolumen multipliziert. Dieser Wert wurde durch die Menge an verabreichtem ^{59}Fe dividiert, um den primären Effizienz-Endpunkt zu ermitteln, d.h. den eingebauten Prozentsatz der verabreichten Dosis.

Die Aufnahme-Werte nach 3 Wochen wurden dann für die statistische Auswertung verwendet. In der zweiten Behandlungsperiode wurden 2 MBq gegeben, und es konnte ein Restrauschen von der Gabe von 1 MBq während der ersten Studienperiode erwartet werden. Der 3-Wochen-Aufnahmewert nach Gabe von 2 MBq in der zweiten Periode wurde daher durch Subtraktion des 3-Wochen-Aufnahmewerts nach Gabe von 1 MBq in der ersten Periode korrigiert.

Weiterhin erfolgte ein Vergleich der Aufnahme von ^{59}Fe zwischen anämischen und normalen Testpersonen und die Beurteilung der ^{59}Fe -Aktivität im Plasma nach oraler Gabe von Eisen(II)-Polymaltose-Komplex durch deskriptive Plasma-Zell-Aktivitäts-Profile.

Die Auswertung der Daten erfolgte mit üblichen statistischen Verfahren.

Zusammenfassung der Ergebnisse

Ausgedrückt als relativen Einbau von Eisen in Erythrocyten, profitierten sowohl Testpersonen mit Eisenmangel als solche ohne Eisenmangel von der gleichzeitigen Gabe des Orangensaft-Enhancers mit Maltofer®-Tropfen.

Der Vergleich der Eisenaufnahme in Erythrocyten zwischen anämischen und normalen Testpersonen erfolgte mit dem Student-Test im 5 % Niveau (einseitig).

Die Ergebnisse der Erythrocyten-Aufnahme nach der Behandlung mit Maltofer®-Tropfen nach Fasten und nach Nahrungsaufnahme sind wie folgt:

Tabelle 2:

		Eisenmangel		Kein Eisenmangel	
Parameter		Nach Fasten	Nach Nahrungsaufnahme	nach Fasten	Nach Nahrungsaufnahme
⁵⁹ Fe Aufnahme in Erythrocyten (%)	N	8	8	8	8
	Mittel	1,615	1,941	1,411	0,924
	Geom. Mittel	0,766	1,165	1,208	0,866
	SD	1,539	1,184	0,842	0,299
	Median	1,5	1,23	1,10	0,98
	Min.	0,06	0,24	0,51	0,33
	Max.	4,25	4,83	2,85	1,39

Die Ergebnisse der Erythrocyten-Aufnahme nach Gabe von Maltifer®-Tropfen mit Orangensaft (Enhancer) oder schwarzem Tee (Inhibitor) sind wie folgt:

Tabelle 3:

		Eisenmangel		Kein Eisenmangel	
Parameter		Inhibitor	Enhancer	Inhibitor	Enhancer
⁵⁹ Fe Aufnahme in Erythrocyten (%)	N	8	8	8	8
	Mittel	4,105	6,568	1,381	1,864
	Geom. Mittel	2,510	4,530	0,928	1,279
	SD	4,342	7,159	1,126	1,590
	Median	2,58	4,37	1,17	1,23
	Min.	0,33	1,26	0,25	0,33
	Max.	13,83	23,52	3,06	4,38

Die Punkt-Schätzung und das 90%-Konfidenzintervall des Verhältnisses der geometrischen Mittelwerte für den relativen Einbau von Eisen in Erythrocyten

zwischen Zustand nach Fasten und nach Nahrungsaufnahme und zwischen Inhibitor und Enhancer (PP Set) sind wie folgt:

Tabelle 4:

Zustand der Person	Verhältnis	Punkt-Schätzung	90% Konfidenzintervall	
			Unteres	oberes
Eisenmangel	Fasten/Nahrung	0,66	0,34	1,28
Eisenmangel	Inhibitor/Enhancer	0,55	0,36	0,86
Kein Eisenmangel	Fasten/Nahrung	1,39	0,97	1,99
Kein Eisenmangel	Inhibitor/Enhancer	0,73	0,41	1,28

Die Punkt-Schätzung, der p-Wert und das 90%-Konfidenzintervall des Verhältnisses des geometrischen Mittelwerts für den relativen Einbau von Eisen in Erythrocyten zwischen anämischen und normalen Personen nach Fasten, nach Nahrungsaufnahme, mit einem Inhibitor und mit einem Enhancer sind wie folgt:

Tabelle 5:

Zustand der Person	Verhältnis	Punkt-Schätzung	p-Wert (einseltig)	90% Konfidenzintervall	
				unteres	oberes
Fasten	ID/ND ¹	0,63	0,2324	0,22	1,81
Nahrung	ID/ND ¹	1,35	0,2551	0,63	2,88
Mit Inhibitor	ID/ND ¹	2,70	0,0440	1,04	7,03
Mit Enhancer	ID/ND ¹	3,54	0,0082	1,56	8,02

¹ ID = Eisenmangel; ND = kein Eisenmangel

Die in den obigen Tabellen 2 und 3 angegebenen Mittelwerte der Eisenaufnahme in Erythrocyten bei Personen mit Eisenmangel und solchen

ohne Eisenmangel nach Fasten, nach Nahrungsaufnahme und mit Orangensaft sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 6:

Eisen- mangel				Kein Eisen- mangel			
Orangensaft	Tee	Fasten	Nahrung	Orangensaft	Tee	Fasten	Nahrung
6,58	4,105	1,615	1,941	1,84	1,381	1,411	0,924

Die Ergebnisse zeigen, dass die Eisenaufnahme (relativer Einbau von Eisen in Erythrocyten) bei Personen mit Eisenmangel verbessert wurde, wenn Maltofer® mit Nahrung oder Orangensaft gegeben wurde, wobei der Effekt von Orangensaft auf die Eisenaufnahme deutlich höher ist als der von Nahrung. Ein Effekt des Inhibitors verglichen mit Nahrung ist nicht erkennbar. Auch normale Testpersonen profitierten von Orangensaft verglichen mit der Behandlung mit Maltofer® zusammen mit einem Inhibitor, wobei der Effekt allerdings kleiner ist als bei Personen mit Eisenmangel. Bei normalen Testpersonen war die Eisenaufnahme nach Fasten größer als bei Gabe zusammen mit Nahrung, umgekehrt wie bei Personen mit Eisenmangel.

Es wurde weiter bestätigt, dass bei Personen mit Eisenmangel die Eisenaufnahme bei Gabe von Maltofer® zusammen mit Nahrung, einem Enhancer oder Inhibitor größer war als bei normalen Personen. Eine größere Aufnahme wurde bei normalen Personen beobachtet, wenn Maltofer® nach Fasten gegeben wurde.

Während der Studie zeigten sich keine schweren Nebenwirkungen von Maltofer®-Tropfen. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen, Diarrhoe und Bauchschmerzen in milder oder moderater Form; es wurden keine schweren Nebenwirkungen beobachtet.

35

PATENTANSPRÜCHE:

1. Präparat, umfassend einen oder mehrere Eisen(III)-Komplexverbindungen, die bei pH 7 ein Redoxpotential von -324 mV bis -750 mV gegenüber Normalwasserstoffelektrode (NHE) aufweisen, und eine oder mehrere redoxaktive Substanzen, worin die Kohlenhydrate aus der Gruppe ausgewählt werden, die aus Dextranen und hydrierten Dextranen, Dextrinen, oxidierten oder hydrierten Dextrinen, sowie Pullulan, Oligomeren davon und/oder hydrierten Pullulanen besteht, und wobei die redoxaktive(n) Substanz(en) ausgewählt ist/werden aus der aus Ascorbinsäure, Vitamin E, Cystein, aus der aus Quercetin, Rutin, Flavonen, Flavonoiden, Hydrochinonen bestehenden Gruppe ausgewählten physiologisch verträglichen Phenolen/Polyphenolen, und Glutathion bestehenden Gruppe, und insbesondere Ascorbinsäure ist.
2. Präparat nach Anspruch 1, worin die Eisen(III)-Komplexverbindung eine Eisen(III)-Polymaltose-Komplexverbindung ist.
3. Präparat nach Anspruch 2, worin die Eisen(III)-Polymaltose-Komplexverbindung ein Molekulargewicht im Bereich von 20.000 bis 500.000 Dalton besitzt.
4. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 3, worin die Eisen(III)-Komplexverbindung eine Eisen(III)-Komplexverbindung mit einem Oxidationsprodukt von einem oder mehreren Maltodextrinen ist.
5. Präparat nach Anspruch 4, worin die Eisen(III)-Komplexverbindung ein wasserlöslicher Eisen-Kohlenhydrat-Komplex ist, erhältlich aus einer wässrigen Eisen(III)-Salzlösung und einer wässrigen Lösung des Produktes der Oxidation von einem oder mehreren Maltodextrinen mit einer wässrigen Hypochloritlösung bei einem pH-Wert im alkalischen Bereich, wobei beim Einsatz von einem

Maltodextrin dessen Dextrose-Äquivalent bei 5 bis 37 und beim Einsatz eines Gemisches aus mehreren Maltodextrinen das Dextrose-Äquivalent des Gemisches bei 5 bis 37 und das Dextrose Äquivalent der am Gemisch beteiligten einzelnen Maltodextrine bei 2 bis 40 liegt.

6. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur oralen Verabreichung.
7. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 6 in Form von Tabletten, Granulat, Kapseln, Brausetabletten, Pulvermischung, Brausegranulat oder als Sachet.
8. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 6 in der Form eines Klt aus einer Zubereitung, insbesondere einer Lösung, der Eisen(III)-Komplexverbindung und einer räumlich getrennt davon vorliegenden die redoxaktive(n) Substanz(en) enthaltenden Zubereitung.
9. Präparat nach Anspruch 8 in Form eines Single-Dose-Containers.
10. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 9, darüber hinaus umfassend einen oder mehrere pharmakologisch wirksame Bestandteile, die ausgewählt werden aus der aus Vitaminen außer Ascorbinsäure, Spurenelementen, Cofaktoren, Mineralien und Nährstoffen bestehenden Gruppe.
11. Präparat nach einem der Ansprüche 8 bis 10, wobei der/die weiteren pharmakologisch wirksamen Bestandteil(e) in der Lösung des Eisen(III)-Komplexes oder in der Zubereitung der redoxaktiven Substanz(en), oder in beiden vorliegen können.
12. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 11, wobei Eisen(III)-Komplexverbindung und Ascorbinsäure im Gewichtsverhältnis 1:0,05 bis 1:20 vorliegen.

13. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 12 als Medikament zur Behandlung von Eisenmangel-Zuständen.
14. Verwendung von Eisen(III)-Komplexen mit Kohlenhydraten oder Derivaten davon wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Eisenmangel-Zuständen, dadurch gekennzeichnet, dass das Medikament zeitnah oder gleichzeitig mit einer oder mehreren redoxaktiven Substanz(en) verabreicht wird, die wie in Anspruch 1 definiert ist/sind.
15. Verwendung nach Anspruch 14, wobei das Medikament zur Behandlung von Eisenmangelzuständen bei Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung, insbesondere Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa, oder bei Schwangeren verwendet wird.
16. Verwendung von Eisen(III)-Komplexen mit Kohlenhydraten oder Derivaten davon wie in einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 definiert zur Herstellung eines Medikaments zur Verbesserung der Immunabwehr, zur Steigerung der Hirnleistung und/oder zur Behandlung des „restless legs-Syndroms“, dadurch gekennzeichnet, dass das Medikament zeitnah oder gleichzeitig mit einer oder mehreren redoxaktiven Substanz(en) verabreicht wird, die wie in Anspruch 1 definiert ist/sind.
17. Verwendung nach Anspruch 16, wobei die redoxaktive(n) Substanz(en) in Lösung vorliegt/vorliegen, insbesondere in Form von Fruchtsaft.
18. Verwendung nach einem der Ansprüche 14 bis 17, wobei das Medikament darüber hinaus weitere pharmakologisch wirksame Bestandteile enthält, die ausgewählt werden aus der aus Vitaminen abgesehen von Ascorbinsäure, Spurenelementen, Cofaktoren, Mineralien und Nährstoffen bestehenden Gruppe.

**PREPARADO QUE COMPRENDE COMPUESTOS COMPLEJOS DE
HIERRO (III) Y UNA O VARIAS SUSTANCIAS OXIDATIVAS-REDUCTORAS**

MEMORIA DESCRIPTIVA

5

La presente invención se refiere a un preparado que comprende compuestos complejos de hierro (III) que tienen un potencial específico de oxidación-reducción, en particular con carbohidratos o derivados de los mismos, en particular con dextrinas o productos de oxidación de dextrinas, y
10 una o varias sustancias oxidativas-reductoras, en particular ácido ascórbico, así como opcionalmente otras vitaminas, oligoelementos, minerales, nutrientes y/o cofactores, así como su uso como medicamento para el tratamiento de estados de deficiencia de hierro y otros padecimientos, y el uso de los compuestos complejos de hierro (III) para la fabricación de un
15 medicamento para el tratamiento de estados de deficiencia de hierro y otros padecimientos, en que se suministra el medicamento al mismo tiempo o con poca diferencia de tiempo con una o varias sustancias oxidativas-reductoras.

La deficiencia de hierro es la deficiencia más frecuente de oligoelementos en el mundo. Aproximadamente dos mil millones de seres
20 humanos en todo el mundo padecen de deficiencia de hierro o de anemia por deficiencia de hierro [E.M. DeMaeyer, "Preventing and controlling iron deficiency anaemia through primary health care", Organización Mundial de la Salud, Ginebra, 1989, ISBN 92 4 154249 7].

Por el documento WO 95/35113, se conoce el uso de óxido de hierro (III) como ingrediente activo para el tratamiento de padecimientos de debilidad inmune, en particular SIDA.

Por el documento DE 1467980, se conocen preparados para la
5 inyección de hierro, terapéuticamente utilizables, y procedimientos para su fabricación.

Por el documento US 3076798, se conocen procedimientos para la fabricación de compuestos complejos de hierro(III)-polimaltosa, los cuales son adecuados para su administración parenteral.

10 Por el documento WO 04/037865, se conoce el uso de complejos de hierro-carbohidrato para el tratamiento o la profilaxis de estados de deficiencia de hierro.

Por el documento WO 03/087164, se conocen compuestos complejos de hierro con dextrinas hidratadas para el tratamiento o la profilaxis
15 de estados de deficiencia de hierro.

Por el documento WO 02/46241, se conocen compuestos complejos de hierro(III)-pululano y su uso para el tratamiento o la profilaxis de estados de deficiencia de hierro.

El documento WO 99/48533 expone compuestos de hierro-
20 dextrano para el tratamiento de anemia por deficiencia de hierro, los cuales comprenden dextrano hidratado con un peso molecular determinado de aproximadamente 1000 daltons.

El documento WO 01/00204 expone composiciones antianémicas, las cuales contienen complejos de Fe (III) de hidroxamatos, hidroxipiridinonas y sideróforos (catecolamidas) y vitamina C y/o E para la protección contra la tensión oxidativa y la disfunción del endotelio. No se entra
5 en detalle sobre el potencial de oxidación-reducción de los complejos de hierro (III) usados.

El documento US-A-4 994 283 expone composiciones que contienen complejos de hierro (II) o hierro (III) y azúcar y ascorbato en forma de jugo de fruta, para el tratamiento de anemias.

10 El documento WO 2004/082693 expone composiciones que contienen complejos de hierro (II) y hierro (III), por ejemplo con carbohidratos como dextrano, dextrina/polimaltosa y en particular sucrosa por el tratamiento para el síndrome de piernas inquietas. A las composiciones se les pueden añadir adyuvantes usuales, como ácido ascórbico.

15 El documento EP-A-0 134 936 expone complejos similares a hidrotalcita, que contienen hierro (III) para el tratamiento de anemias, por ejemplo como bebida. Otros aditivos son por ejemplo glucosa y preferiblemente ácido ascórbico y glutatión.

El sulfato de hierro es conocido porque provoca de manera
20 relativamente frecuente efectos secundarios desagradables dependientes de la dosis, tales como trastornos gastrointestinales o una decoloración de los dientes. El hierro de compuestos de sal de hierro no resiste la difusión pasiva de iones de hierro. El hierro puede entrar a la circulación y provocar de esa

manera efectos secundarios o un envenenamiento por hierro. De acuerdo con lo anterior, el valor de LD50 en ratones blancos es relativamente bajo con 230 mg de hierro/kg.

En Oski et al., "Effect of Iron Therapy on Behavior Performance
5 in Nonanemic, Iron-Deficient Infants", PEDIATRICS 1983; volumen 71; 877-880, se expone el uso de hierro-dextrano. El uso parenteral de hierro-dextrano es desventajoso, porque se puede presentar un choque anafiláctico inducido por el dextrano.

Los preparados de hierro orales usuales, en general sales de
10 hierro (II), ocasionan a menudo efectos secundarios gastrointestinales graves, lo cual da lugar a una mala compatibilidad del paciente. La terapia oral con hierro puede acrecentar las lesiones del tejido intestinal mediante la catálisis de la formación de especies reactivas de oxígeno. Puesto que el hierro libre es un catalizador potente de la formación de especies reactivas de oxígeno, la
15 terapia oral con hierro (II), en particular para pacientes con padecimiento de intestinos crónicamente inflamables, puede ser incluso perjudicial. Los preparados orales de hierro (II) son absorbidos deficientemente y dan lugar a altas concentraciones fecales de hierro y una porción considerable del hierro fecal queda disponible para la actividad catalítica. Cuando el hierro entra en
20 contacto, ocasionalmente con la mucosa intestinal ya inflamada, puede elevar la fabricación de especies reactivas de oxígeno y acrecentar así lesiones de tejido.

El complejo de hierro(III)-polimaltosa contiene hierro en forma no iónica, la cual es menos tóxica. Con la administración de compuestos de este tipo se presentan menos efectos secundarios y se mejora la compatibilidad del paciente con respecto al sulfato de hierro (II) (Jacobs, P., Word, L., Bird, AR., Hematol, 2000, 5; 77-83).

Los más diversos resultados de la investigación han demostrado que la cantidad de ácido ascórbico presente en la alimentación influye en la absorción de hierro y que la adición de ácido ascórbico para la alimentación mejora la biodisponibilidad del hierro contenido en el alimento (por ejemplo Björn-Rasmussen E. et al., Nitr. Meabol, 1975, 16, 94-100; Cook J.D. et al., Am. J. Clin. Nutr. 1977, 20, 235-241; Derman D. P. et al., Scand, J. Haematol, 1980, 25, 193, Gillooly C. et al., Scand. J. Haematol, 1982, 29, 18-24; Hallberg L., Ann. REv. Nutr. 1981, 1, 123-147; Hallberg, L. et al., Am. J. Clin, Nutr. 1984, 39, 577; Morch, T.A. et al., Am. J. Clin. Nutr. 1982, 36, 219-223; Sayers M. H., Br. J. Haematol. 1973, 24, 209-218; Sayers M. H. et al., Br. J. Nutr. 1974, 31, 367-375; Sayers M. H et al., Br. J. Haematol. 1972, 28, 483-495). Se supone a menudo en los mismos que la reducción del hierro trivalente al hierro divalente fácilmente soluble desempeña un papel decisivo.

A partir de esta consideración, se desarrollaron preparados especiales de hierro que contienen ácido ascórbico y éstos están hoy bien sustentados en el mercado. Se trata en estos preparados de combinaciones de sales de hierro (II), predominantemente sulfato de hierro (II), con ácido

ascórbico. El hierro ascórbico sirve en estos preparados para evitar la oxidación del hierro (II) a hierro (III) en el preparado.

Se sabe además que las sales de hierro (II) con ácido ascórbico forman un complejo de color y que el ácido ascórbico con cloruro de hierro (III) a un pH ácido forma un complejo quelado soluble, pero no con sedimentos de hierro (III) a un pH alcalino. El complejo quelado de hierro (III) soluble es estable y mantiene el hierro en forma soluble también con la alcalinización subsiguiente de la solución [Conrad, M.E. et al., Gastroenterology 1968, 55, 35-45).

Por espectroscopia de Mössbauer y UV/VIS en condiciones libres de oxígeno, se pudo demostrar que el ácido ascórbico en el intervalo de pH de 6-7 con Fe^{2+} no forma complejos, pero sí los forma con Fe^{3+} (Hamed, M. Y. et al., Inorg. Chim. Acta 1988, 152, 227-231). El Fe^{2+} no forma complejos con el ácido ascórbico y se observan por consiguiente precipitaciones en el intervalo alcalino, al contrario del sistema Fe^{3+} con ácido ascórbico, el cual está presente como solución compleja de Fe (III) a un pH neutro y alcalino [Gorman, J.E. et al., J. of Food Science 1983, 48, 1217-1225). El Fe^{3+} forma con el ácido ascórbico a un pH de 6.5 un complejo rojo, soluble en agua 1:1 (Hamed, M. Y. et al., Inorg. Chim. Acta 1988, 12, 227-231).

Se pueden dividir los complejos de hierro (III) en los siguientes dos grupos:

- aquéllos que en condiciones fisiológicas (pH de 7) son reducibles con NADP[H] a hierro (II),

- aquéllos que en aquellas condiciones no son reducibles.

El potencial decisivo de oxidación-reducción se encuentra para esto a -324 mV. Este es el potencial de oxidación-reducción de NAD(P)H/NADP⁺ a un pH de 7.

Se sabe que el potencial de oxidación-reducción para la reacción de ácido ascórbico a ácido deshidroascórbico se encuentra a un pH 7 a -66 mV (Borsook, H. et al., Proc. N.A.S. 1933, 875-878). Eso significa que no se pueden reducir los complejos de hierro (III) con un potencial de oxidación-reducción < -66 mV a un pH de 7 con ácido ascórbico. El complejo de hierro(III)-polimaltosa tiene a un pH 7 un potencial de oxidación-reducción de -332 mV (Crichton, R.R., Danielson, B.G., Geisser, P. Iron Therapy with special emphasis on intravenous administration, 2ª. edición, UNI-MED Verlag AG, Bremen, 2005, S. 44, Fig. 6.4).

En toda la presente solicitud de patente, todos los potenciales de oxidación-reducción están medidos e indicados siempre con respecto a un electrodo normal de hidrogeno (NHE).

Ya estudios anteriores han puesto en duda la reducción de hierro³⁺ a hierro²⁺ en afecciones gastrointestinales (Gorman, J.E. et al, J. of Food Science 1983, 48 1217-1225). Estudios más recientes muestran que con un pH considerablemente ácido tiene lugar una reducción, que sin embargo la formación de un complejo de hierro III-ácido ascórbico es la reacción más

rápida y puede tener lugar también con valores de pH más altos (Dorey, C. et al., Iron Club Meeting 1988; Xu, J. et al, Inorg, Chem 1990, 29, 4180-4184).

Ya en 1968 se demostró que el FeCl_2 y FeCl_3 en combinación con ácido ascórbico exhiben mucho mejores resultados de absorción que sin el mismo (Conrad, M.E. et al., Gastroenterology 1968, 55, 35-45). Se demostró concretamente en ese estudio que el Fe (III) se reabsorbe del FeCl_3 más o menos igual de bien que el Fe(II) del FeCl_2 , que el ácido ascórbico produce un efecto de aumento de absorción para el Fe (II) y Fe (III), que de los preparados investigados el complejo de Fe(II)-ácido ascórbico tiene una mejor absorción y que el respectivo preparado tiene alta absorción no solamente en ratas anémicas, sino también en ratas no anémicas, que los otros preparados investigados.

Derman (Derman, D.P. et al., Scand. J. Haematol. 1980, 25, 193-201) pudo demostrar que se mejora la absorción de 3 mg de Fe como ferritina o bien hidróxido de hierro (III) de una comida de gachas de maíz mediante la adición de 100 mg de ácido ascórbico en cada caso de 0.4% sobre 12.1 o bien 10.5%. Se puede mejorar enormemente la porción de hierro dializable mediante la formación de complejo con ácido ascórbico a un pH de 3.0 y 7.0.

Se sabe además que el ácido no eleva la absorción de sales de hierro (II) o hierro de hemoglobina, pero podría elevar la absorción de hierro de sales de hierro (III) y del alimento (Conrad, M.E. et al., Gastroenterology 1968, 55, 35-45). El hierro (III) iónico no es absorbido por la mucosa intestinal y por consiguiente la secreciones gastrointestinales deben reducir el hierro (III)

iónico en primer lugar a hierro (III) iónico o quemarlo para disolver el hierro y elevar su absorción.

Un estudio adicional de Naito (Naito, Y. et al., Digestión 1995, 56 472-478) ha demostrado que los iones de hierro (II) en combinación con ácido
5 ascórbico causan ulceraciones locales en el tracto gastrointestinal y que la oxidación de lípidos mediada por radicales de oxígeno desempeña un papel decisivo en la patogénesis de ulceraciones gástricas que se producen con hierro (II) en combinación con ácido ascórbico.

Antes se suponía que las altas concentraciones de ácido
10 ascórbico inhibían la hiperoxidación de lípidos, supuestamente por razón de propiedades directas de antioxidación (Bucher, J.R., et al, Fund Appl. Tox 1983, 3, 222-226), pero también por la retención de hierro exclusivamente en forma reducida (Baughler, J.M. et al., J. Biol. Chem. 261, 10282-10289).

El hierro (II) reacciona sin embargo con el oxígeno formando el
15 hierro (III) y radicales libres de OH. La formación de estos radicales da lugar a efectos secundarios intensos y no es de desearse. Un estudio de Fodor ha demostrado en tiempo reciente (Fodor, I. et al., Biochim. Biophys. Acta 961 (1988), 96-102) que la combinación de hierro (II) con ácido ascórbico da lugar considerablemente a más ulceraciones en el tracto gastrointestinal que el
20 hierro (II) solo. Ese estudio ha demostrado además que el ácido ascórbico en combinación con hierro (II) es un promotor de la hiperoxidación de lípidos y no un inhibidor como se suponía antes, ya que la combinación de hierro (II) con ácido ascórbico, de todas las combinaciones investigadas inducía la

peroxidación más intensa de lípidos. La peroxidación de lípidos es por su parte responsable de lesiones a membranas biológicas y por lo tanto de ulceraciones.

También otros estudios demuestran cada vez más la toxicidad de la combinación de hierro (II) y ácido ascórbico (Higson, F.K., et al., Free Rad. Res. Comms. 1988, 5, 107-115; Uchida, K, et al., Agric. Biol. Chem. 1989, 53, 3285-3292). Las lesiones que se forman a nivel celular por estos efectos tóxicos provocan entonces efectos secundarios y una mala compatibilidad del paciente.

Se relaciona la tensión oxidativa, en particular la peroxidación de lípidos, por ejemplo con un riesgo elevado de padecer infarto al miocardio, cáncer y aterosclerosis. La modificación oxidativa de la lipoproteína de baja densidad (LDL) se hace responsable de la aterogénesis (véanse las referencias indicadas en Tuomainen et al., Nutrition Research, Vol 19, No. 8, pp. 1121-1132, 1999).

Los inventores se propusieron por consiguiente la tarea hallar preparados de hierro III favorablemente compatibles en combinación con una o varias sustancias oxidantes-reductoras que sean apropiadas para tratar condiciones de deficiencia de hierro y que garanticen su biodisponibilidad mejorada del hierro, sin que exhiban las consecuencias desventajosas descritas anteriormente de los preparados conocidos de la combinación de hierro II y ácido ascórbico, tales como la formación de ulceraciones en el tracto gastrointestinal y la tensión oxidativa por la peroxidación de lípidos.

La tarea de la invención fue por consiguiente hacer disponible una combinación de hierro III y una o varias sustancias oxidativas-reductoras, en la cual no se reduzca el hierro III con la(s) sustancia(s) oxidativa(s)-reductora(s), en particular ácido ascórbico, a hierro II y no cause por lo tanto alguna tensión oxidativa. Se debería aprovechar en cambio la posibilidad óptima de absorción para el hierro mediante la formación de complejos de hierro III con la(s) sustancia(s) oxidativa(s)-reductora(s).

Se resuelve esta tarea mediante el preparado de acuerdo con la invención que comprende compuestos complejos de hierro III con un potencial específico de oxidación-reducción, en particular aquéllos con carbohidratos o derivados de los mismos, y una o varias sustancias oxidativas-reductoras, en particular ácido ascórbico.

Los compuestos complejos de hierro III con carbohidratos, en particular con polimaltosa (maltodextrina), son particularmente compatibles y poseen una alta compatibilidad del paciente. Mediante el tratamiento con complejos de hierro III no se presenta alguna tensión oxidativa.

Las investigaciones de los inventores han demostrado que el complejo de hierro III-polimaltosa, el cual tiene a un pH de 7 un potencial de reducción de -332 mV, a un pH de 3, 5.5 y 8 en solución regulada en su pH (sistemas reguladores de pH con $3.0 \cdot 10^{-3}$ mol/l HCl; pH de 5.5 y pH de 8.0: 0.1 mol/l $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{NH}_3$; véase Geisser, P., *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 1990, 40 (II), 7, 754-760) con exclusión de oxígeno, no reacciona con el ácido ascórbico, formando ácido deshidroascórbico.

Los compuestos complejos de hierro III-polimaltosa dan lugar verdaderamente tan sólo a una elevación lenta del nivel de ferritina, pero se usan más eficientemente para la síntesis de hemoglobina (T.-P. Toumainen et al., aaO., p. 1127).

- 5 Por estado de deficiencia de hierro de acuerdo con la invención, se entiende un estado en el cual están disminuidos la hemoglobina, el hierro y la ferritina en el plasma y la transferrina está elevada, lo cual da lugar a una saturación reducida de transferrina.

- 10 El estado a tratar de acuerdo con la invención comprende anemia por deficiencia de hierro y deficiencia de hierro sin anemia. La división puede tener lugar por ejemplo mediante el valor de hemoglobina y el valor para la saturación de transferrina (%). Algunos valores de referencia para la hemoglobina, determinados por citometría de circulación o el método fotométrico de cianhemoglobina, y los valores de referencia, para el hierro, la
15 ferritina y la transferrina están listados por ejemplo en el banco de datos de referencia de Charité, Instituto para la Medicina de Laboratorio y la Patobioquímica (<http://www.charite.de/ilp/routine/parameter.html>) y en Thomas, L. Labor una Diagnose, TH Book Verlagsgesellschaft, Frankfurt/Main 1998. La saturación de transferrina es en pacientes sin deficiencia de hierro
20 por lo general >16 %. El valor de ferritina es en pacientes sin deficiencia de hierro por lo general por lo menos de 30 µg/l y el valor de hemoglobina por lo menos de 130 g/l.

Según M. Wick, W. Pinggera, P. Lehmann, Eisenstoffwechsel - Diagnostik und Therapien der Anämien, 4., edición aumentada, Springer Verlag, Viena, 1998, se pueden demostrar clínica-químicamente todas las formas de la deficiencia de hierro. Entonces, una concentración reducida de ferritina va acompañada en general compensadoramente de transferrina elevada y saturación elevada de transferrina.

Además, el preparado de acuerdo con la invención es utilizable para el mejoramiento de la defensa inmune y para el mejoramiento del rendimiento cerebral.

Mejoramiento de la defensa inmune en el sentido de la invención significa un mejoramiento considerable de las respuestas inmunes, como se manifiesta por ejemplo en una mejoramiento considerable de la respuesta de los linfocitos con respecto a la fitohemaglutinina (PHA) mediante el uso del método de MTT, en un mejoramiento en la prueba de nitroazul-tetrazolio (MBT) mediante el uso de neutrófilos, en un mejoramiento de la capacidad bactericida de los neutrófilos (PCA) medida mediante el procedimiento turbidimétrico, en un mejoramiento de los anticuerpos monoclonales, por ejemplo CD3, CD4, CD8 y CD56, seleccionados por ejemplo con un citómetro de flujo de presión sanguínea con un método sencillo de tinción y/o en las respuestas de los anticuerpos con respecto al sarampión, la influenza H y el tétano. El uso de acuerdo con la invención transcurre en los casos mencionados al último en particular mediante el mejoramiento de los niveles de los neutrófilos, los niveles de los anticuerpos y/o de la función de los

linfocitos, determinada por ejemplo mediante la reacción de linfocitos con respecto a la fitohemaglutinina.

Un mejoramiento del rendimiento cerebral en el sentido de la invención encierra en particular un mejoramiento de las funciones cognitivas y del comportamiento emocional y se ve reflejado por ejemplo en un
5 mejoramiento en la prueba de memoria de corto tiempo (STM), en la prueba de memoria de tiempo prolongado (LTM), en la prueba de las matrices progresivas según Raven, en la escala de inteligencia en adultos según Wechsler (WAIS) y/o en el coeficiente emocional (EQ-I de Baron, prueba YV;
10 versión juvenil).

El preparado de acuerdo con la invención es utilizable también para el tratamiento del "síndrome de piernas inquietas" (RLS, también conocido como síndrome de Ekbom). Se trata de un padecimiento, en el cual los pacientes no están en posibilidad de permanecer sentados o estar de pie
15 completamente sin movimiento. Los pacientes padecen además la necesidad apremiante irresistible de movimiento con insomnio marcado. En cuanto el paciente se mueve, desaparecen los síntomas, pero vuelven de inmediato, cuando cesa el movimiento. Si se les obliga a los pacientes a acostarse, se observan movimientos involuntarios de las piernas. Para mayores
20 explicaciones de esta indicación, se remite al documento WO2004/83693.

El preparado de acuerdo con la invención es adecuado además para el tratamiento de estados de deficiencia de hierro en pacientes con

padecimientos de intestinos crónicamente inflamables en particular enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

También para el tratamiento o la profilaxis de estados de deficiencia de hierro en embarazadas, el preparado de acuerdo con la invención es particularmente adecuado, en particular cuando están contenidos ingredientes adicionales farmacológicamente eficaces en forma de vitaminas aparte de ácido ascórbico, sustancias minerales, oligoelementos, nutrientes y/u oligoelementos, como se describe a continuación.

Los compuestos complejos de hierro (III) aplicables de acuerdo con la invención son aquéllos con un potencial de oxidación-reducción a un pH 7 de -324 mV a -750 mV, preferiblemente de -330 mV a -530 mV, de manera particularmente preferible de -332 mV a -475 mV. Estas condiciones son satisfechas en particular por determinados complejos de hierro(III)-polimaltosa, complejos de hierro(III)-dextrina, complejos de hierro(III)-dextrano y complejos de hierro(III)-sucrosa, así como el complejo de hierro(III)-transferrina. De estos son particularmente preferidos los complejos de hierro(III)-polimaltosa con el potencial mencionado de oxidación-reducción. Son sin embargo adecuados también otros compuestos complejos de hierro (III), siempre que tengan un potencial de oxidación-reducción en el intervalo indicado.

Los compuestos complejos de hierro (III) aplicables de acuerdo con la invención son en particular aquéllos con carbohidratos. Incluyen preferiblemente aquéllos en los cuales se seleccionan los carbohidratos del

grupo que consiste en dextranos y derivados de los mismos, dextrinas y derivados de las mismas así como pululano, oligómeros y/o derivados de los mismos. Los derivados mencionados comprenden en particular derivados hidratados. Son particularmente preferidos los compuestos complejos de hierro (III) con dextrinas o productos de oxidación de las mismas. Algunos ejemplos de la fabricación de compuestos complejos de hierro (III) de acuerdo con la invención se encuentran por ejemplo en los documentos de patente DE 14679800, WO 04037865 A1, US3076798, WO 03/087164 así como WO 02/46241, mencionados al principio, cuyo contenido expositivo se debe incluir aquí en toda su extensión, en particular con respecto a los procedimientos de fabricación. En concepto de las "dextrinas" usadas preferiblemente de acuerdo con la invención es una designación colectiva para diversos polímeros inferiores y superiores de unidades de D-glucosa, las cuales se forman mediante la hidrólisis incompleta de almidón. Se pueden elaborar las dextrinas además mediante la polimerización de azúcares (por ejemplo en los documentos WO 02083739 A2, US 20030044513 A1, US 3766165). A las dextrinas pertenecen las maltodextrinas o bien las polímaltozas, las cuales se elaboran por descomposición enzimática por ejemplo de almidón de maíz o papa con alfa-amilasa y las cuales se caracterizan por el grado de hidrólisis expresado por el valor DE (equivalente de dextrosa). Se puede obtener la polímaltoza de acuerdo con la invención también por hidrólisis ácida de almidones, en particular de dextrinas. La fabricación de los compuestos complejos de hierro (III) aplicables de acuerdo con la invención tiene lugar en

general mediante la reacción de sales de hierro (III), en particular cloruro de hierro (III), con las dextrinas, en particular polimaltosa, o productos de oxidación de las dextrinas en solución alcalina acuosa ($\text{pH} > 7$) y la reelaboración subsiguiente. La fabricación tiene buen resultado también en el
5 intervalo de pH débilmente ácido. Son preferidos sin embargo los valores de pH alcalinos por ejemplo > 10 .

La elevación del valor de pH tiene lugar preferiblemente de manera lenta o gradual, lo cual puede tener lugar por ejemplo de manera que se añada en primer lugar una base débil, por ejemplo a un pH débil de
10 aproximadamente 3; subsiguientemente se pueden neutralizar entonces aún más con una base más fuerte. Como base débil entran en consideración por ejemplo carbonatos o bicarbonatos de metales alcalinos o de metales alcalinos térreos, como carbonato o bicarbonato de sodio y de potasio o amoníaco. Las bases fuertes son por ejemplo hidróxidos de metales alcalinos
15 o de metales alcalinotérreos, como hidróxido de sodio, de potasio, de calcio o de magnesio.

Se puede favorecer la reacción por calentamiento. Se pueden aplicar por ejemplo temperaturas en el orden de magnitudes de 15°C hasta la temperatura de ebullición. Es preferible elevar la temperatura gradualmente.
20 Se puede calentar así por ejemplo al comienzo a aproximadamente 15°C y hasta 70°C y aumentar gradualmente hasta la ebullición.

Los tiempos de reacción se encuentran por ejemplo en el orden de magnitudes de 15 minutos a varias horas, por ejemplo de 20 minutos a 4 horas, por ejemplo de 25 a 70 minutos, por ejemplo de 30 a 60 minutos.

Después de la reacción llevada a cabo, se puede enfriar la solución obtenida por ejemplo a temperatura ambiente y diluir opcionalmente y filtrar opcionalmente. Después del enfriamiento, se puede ajustar el valor de pH mediante la adición de ácido o base al punto neutro o ligeramente abajo, por ejemplo a los valores de 5 a 7. Como base se pueden usar por ejemplo las mencionadas anteriormente para la reacción. Los ácidos incluyen por ejemplo ácido clorhídrico y ácido sulfhídrico. Se depuran las soluciones obtenidas y se pueden usar directamente para la fabricación de medicamentos. Es sin embargo también posible aislar los complejos de hierro (II) de la solución, por ejemplo por precipitación con un alcohol, como un alcohol, por ejemplo etanol. El aislamiento puede tener lugar también mediante secado por aspersión. La depuración puede tener lugar de manera usual, en particular para la eliminación de sales. Esto puede tener lugar por ejemplo por ósmosis de inversión, pudiéndose llevar a cabo tal ósmosis de inversión por ejemplo antes del secado por aspersión o de la introducción directa a los medicamentos.

Los complejos de hierro (III) tienen por ejemplo un contenido de hierro del 10 al 40% p/p, en particular del 20 al 35% p/p. Son en general fácilmente solubles en agua. Se pueden elaborar a partir de los mismos soluciones acuosas neutras por ejemplo con el 1% p/v al 20% p/v de contenido de hierro. Se pueden esterilizar estas soluciones térmicamente.

Con respecto a la fabricación de compuestos complejos de hierro(III)-polimaltosa, se puede remitir al documento US 3076798.

En una modalidad preferida de la invención, se usa un compuesto complejo de hidróxido de hierro (III) y polimaltosa. Preferiblemente este compuesto complejo de hierro(III)-polimaltosa posee un peso molecular en el intervalo de 20,000 a 50,000, en una modalidad preferida de 30,000 a 80,000 daltons (determinado promedio de cromatografía por permeación de gel, por ejemplo como describe Geisser et al. en *Arzneim, Forsch/Drug Res*, 42(11), 12,1439-1452 (1992), párrafo 2.2.5.). Un compuesto complejo preferido de hidróxido de hierro (III) y polimaltosa es el Maltofer® obtenible en el comercio de la empresa Vifor (Internacional) AG, Suiza. En otra modalidad preferida, se usa un compuesto complejo de hierro (III) con un producto de oxidación de una o varias maltodextrinas. Esta es obtenible por ejemplo de una solución acuosa de sal de hierro (III) y una solución acuosa de producto de oxidación de una o varias maltodextrinas con una solución acuosa de hipoclorito con un valor de pH en el intervalo alcalino, en que durante la carga de una mezcla de varias maltodextrinas el equivalente de dextrosa de la mezcla se encuentra de 5 a 37 y el equivalente de dextrosa de la maltodextrina individual que forma parte de la mezcla se encuentra de 2 a 40. El peso molecular PM medio en peso de los complejos así obtenidos es por ejemplo de 30 kDa a 500 kDa, preferiblemente de 80 a 350 kDa, de manera particularmente preferible a 300 kDa (determinado por medio de cromatografía por permeación de gel, por ejemplo como describe Geisser et al. en *Arzneim*.

Forsch/Drug Res. 42(11), 12, 1439-1452 (1992), párrafo 2.2.5). Con respecto a esto, se puede remitir por ejemplo al documento WO 2004037865 A1, cuyo contenido expositivo debe estar incluido en toda su extensión en la presente solicitud.

5 Con respecto a la fabricación de compuestos complejos de hierro con dextrinas hidratadas, se puede remitir al documento WO 03/087164.

 Con respecto a la fabricación de compuestos complejos de hierro(III)-pululano, se puede remitir al documento WO 02/46241.

 Como sustancia(s) oxidativa(s)-reductora(s) son utilizables de
10 acuerdo con la invención ácido ascórbico, vitamina E, cisteína, fenoles/polifenoles fisiológicamente compatibles y glutatión. Como fenoles/polifenoles fisiológicamente compatibles entran en consideración por ejemplo quercetina, rutina, flavonas, otros flavonoides (por ejemplo canforoles) e hidroquinonas, en particular quercetinas, así como derivados de
15 los compuestos mencionados. Es particularmente preferido el ácido ascórbico. Se pueden emplear una o varias de estas sustancias oxidativas-reductoras, siendo particularmente preferida la combinación de vitamina E con ácido ascórbico y ácido ascórbico solo.

 En el preparado de acuerdo con la invención, el compuesto
20 complejo de hierro (III) y la(s) sustancia(s) oxidativa(s)-reductora(s), en particular el ácido ascórbico, se encuentran preferiblemente en la relación en peso de 1:0.05 a 1:20, preferiblemente de 1:0.3 a 1:2, de manera

particularmente preferible de 1:0.4 a 1:1.8 muy preferiblemente de 1:1.5 (en relación con el compuesto complejo de hierro (III) no con el hierro (II)).

El preparado de acuerdo con la invención puede contener opcionalmente ingredientes adicionales farmacológicamente eficaces, los
5 cuales se pueden seleccionar del grupo que consiste en vitaminas aparte de ácido ascórbico, oligoelementos, sustancias minerales, nutrientes y cofactores. Los ingredientes adicionales farmacológicamente eficaces son preferiblemente las vitaminas β -carotina, tiamina (vitamina B₁), riboflavina (vitamina B₂), piridoxina (vitamina B₆), cianocolamina (vitamina B₁₂),
10 colecalfiferol (vitamina D₃), α -tocoferol (vitamina E), biotina (vitamina H), los cofactores ácido pantoténico, nicotinamida, ácido fólico, los oligoelementos/minerales cobre, manganeso, zinc, calcio, fósforo y/o magnesio, y los nutrientes aminoácidos, oligopéptidos, carbohidratos y grasas, opcionalmente en forma de sales fisiológicamente compatibles. Como sales
15 fisiológicamente compatibles entrán en consideración todas las sales fisiológicamente compatibles usuales, preferiblemente sales de ácidos inorgánicos o bases como clorhidratos, sulfatos, cloruros, fosfatos, fosfatos ácidos, fosfatos diácidos, hidróxidos o sales de ácidos orgánicos, como por ejemplo acetatos, fumaratos, maleatos, citratos, etc. Los demás ingredientes
20 farmacológicamente eficaces pueden estar presentes como hidratos o solvatos. Se añade preferiblemente fósforo en forma de fosfatos o fosfatos ácidos.

Puesto que el ácido ascórbico se oxida a un pH neutro con oxígeno del aire a ácido deshidroascórbico, los preparados en forma de soluciones usuales, expuestas al aire, son de acuerdo con la invención poco o nulamente adecuadas.

- 5 Los preparados que son estables durante un período largo, tales como tabletas (tabletas masticables, de capa entérica, efervescentes), granulados efervescentes, mezclas en polvo, cápsulas, sachets o bien equipos, en los cuales se pueden poner juntos antes de la toma el complejo de hierro (III) y opcionalmente otros ingredientes en la solución, por ejemplo
- 10 pomos o frascos de ración o la(s) sustancia(s) oxidativa(s)-reductora(s) en particular ácido ascórbico, preferiblemente en forma de polvo o granulada, son sin embargo adecuados. Como solvente para las soluciones mencionadas al último sirve entre otros el agua, pero son adecuados también jugos o bases de jarabe usuales. De acuerdo con la invención, son particularmente
- 15 preferidos los controladores de dosis única (recipientes de monodosis), es decir receptáculos, preferiblemente de vidrio, cuya tapa está configurada como recipiente para las sustancias oxidativas-reductoras, las cuales se introducen luego poco antes de la toma empujando el fondo de la tapa hacia dentro del receptáculo y se mezcla con su contenido. Tales contenedores de
- 20 dosis única son conocidos y obtenibles en el mercado.

Se ha previsto además de acuerdo con la invención tomar el compuesto complejo de hierro (III) al mismo tiempo o con poca diferencia de tiempo con la(s) sustancia(s) oxidativa(s)-reductora(s), en particular ácido

ascórbico, tomando la(s) sustancia(s) oxidativa(s)-reductora(s) preferiblemente en forma de solución, de manera particularmente preferida como jugo de fruta, en particular jugo de naranja.

Con poca diferencia de tiempo significa en ese caso que se dan
5 ambos componentes en el intervalo de 2 horas a lo mucho, preferiblemente 30 minutos a lo mucho.

Se toman entonces preferiblemente de 40 mg a 120 mg, más preferiblemente de 60 mg a 100 mg de hierro (III), calculado como hierro (III), no como complejo de hierro (III), como tableta, cápsula, gotas, jugo, grageas u
10 otra preparación galénica oral con 100 ml de jugo de naranja, correspondiente a un contenido de ácido ascórbico de aproximadamente 150 mg. Son particularmente preferidas las tabletas que contienen 60 mg ó 100 mg de hierro (III). Opcionalmente pueden estar contenidos ingredientes farmacológicamente eficaces, como se explica anteriormente, ya sea la
15 preparación del complejo de hierro (III) o la solución de la(s) sustancia(s) oxidativa(s)-reductora(s) o en ambos.

Los compuestos complejos de hidróxido de hierro (III) y la(s) sustancia(s) oxidativa(s)-reductora(s), así como opcionalmente otros ingredientes, se pueden procurar con portadores o materiales auxiliares
20 farmacéuticos usuales en la forma de administración adecuada. Para ello se pueden usar aglutinantes o lubricantes, diluyentes, aspersores, llenadores usuales, etc. Se pueden recubrir las tabletas con formadores de capa entérica

usuales. Se pueden añadir además aromatizantes, saborizantes y colorantes, si se desea.

Los compuestos complejos de hidróxido de hierro (III) usados de acuerdo con la invención se administran oralmente. La dosis diaria es por ejemplo de entre 10 y 500 mg de hierro (III)/día de la 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) y las embarazadas de una a dos veces al día 60 mg de hierro (III) (en cada caso calculado como hierro (III), no como complejo).

La dosis diaria de compuesto oxidativo-reductor, en particular ácido ascórbico, es por ejemplo de 50 a 300 mg diariamente de preferencia aproximadamente 150 mg, convenientemente en aproximadamente un vaso de jugo de naranja.

La administración puede tener lugar incondicionalmente durante un período de varios meses hasta el mejoramiento del estado de hierro, reflejado por el valor de hemoglobina, la saturación de transferrina y el valor de ferritina de los pacientes, o hasta el mejoramiento deseado del rendimiento cerebral o la respuesta inmune o hasta el mejoramiento de los síntomas de piernas inquietas.

El preparado de acuerdo con la invención puede ser tomado por niños, adolescentes y adultos.

El uso de acuerdo con la invención procede en particular de acuerdo con el mejoramiento de los valores de hierro, hemoglobina, ferritina y

transferrina, un mejoramiento en la prueba de memoria de corto tiempo (STM) en la prueba de memoria de tiempo prolongado (LTM), en la prueba de las matrices progresivas según Raven, en la escala de inteligencia en adultos según Welscher (WAIS) y/o en el coeficiente emocional (EQ-i de Baron prueba YV; versión juvenil), o un mejoramiento de los niveles de neutrófilos de los niveles de anticuerpos y/o de la función de los linfocitos.

Se explica y cubre la invención en su manera de tener efecto mediante los siguientes ejemplos.

10

EJEMPLOS

EJEMPLO 1

Se produjeron tabletas de capa entérica recubiertas de manera usual, las cuales tenían por pieza los siguientes ingredientes:

15	β -Carotina	7.2 mg
	Vitamina B1 (como nitrato de tiamina)	2.0 mg
	Vitamina B2	1.8 mg
	Vitamina B6 (como clorhidrato de piridoxina)	2.7 mg
20	Vitamina B12	0.0026 mg
	Ácido ascórbico	95 mg
	Vitamina D3	10 μ g
	Vitamina E	12 mg

	Biotina	0.1 mg
	Pantotenato de calcio	7.6 mg
	Nicotinamida	20 mg
	Ácido fólico	0.8 mg
5	Sulfato de cobre anhidro	5 mg
	Cloruro de manganeso tetrahidratado	11 mg
	Sulfato de zinc monohidratado	52 mg
	Fosfato ácido de calcio anhidro	439 mg
	Oxido de magnesio	166 mg
10	Complejo de hierro(III)-polimaltosa	226 mg (60 mg Fe(III))
	Croscarmelosa-Sodio	41 mg
	Oxido de silicio anhidro coloidal	7 mg
	Estearato de magnesio	6 mg
	Celulosa microcristalina	116 mg
15	Opadry 85F27316 (formador de capa entérica)	50 mg

EJEMPLO 2

Se produjeron tabletas de capa entérica recubiertas de manera

usual, las cuales contenían por pieza los siguientes ingredientes:

Complejo de hierro(III)-polimaltosa	226 mg (60 mg Fe(III))
Ácido ascórbico	95 mg
Croscarmelosa-sodio	41 mg

Oxido de silicio anhidro coloidal	7 mg
Estearato de magnesio	6 mg
Celulosa microcristalina	116 mg
Opadry 85F27316 (formador de capa entérica)	50 mg

5

EJEMPLO 3

En la investigación del complejo de hierro(III)-polimaltosa con ácido ascórbico (ácido ascórbico) a un pH de 3.0, 5.5, 8.0 se midió lo siguiente:

10

CUADRO 1

pH	Tiempo de reacción (h)	Formación de iones de Fe ²⁺ -%	Formación de ácido deshidro-ascórbico [%]
3.0	2	2	2
	4	7	7
5.5	2	0	0
8.0	2	5	9
	4	5	13

15

Se mezclaron las soluciones reguladas en su pH (regulador de pH como se describe anteriormente, véase Geisser, P., Arneim.-Forsch./Drug Res. 1990, 40 (II), 7, 754-760) en una relación molar de Fe (III):ácido ascórbico de 1:1, en que la concentración en la mezcla de Fe (III) y ácido ascórbico es en cada caso de 5x10⁻⁵ mol/l, y con un espectrofotómetro UV-VIS usual. Luego se trabajó estrictamente con exclusión de oxígeno.

20

Por el cuadro resulta claro que el complejo de hierro(III)-polimaltosa reacciona con el ácido ascórbico en el transcurso de 4 horas con valores de pH entre 3 y 8 sólo lentamente formando ácido deshidroascórbico y Fe (II).

5

EJEMPLO 4

Estudio clínico

Se investigó el efecto de jugo de naranja recientemente
10 exprimido (reforzador) y T (inhibidor) en la toma de ⁵⁹Fe marcado en eritrocitos, después de la toma oral de complejo de hierro(III)-polimaltosa en personas con deficiencia de hierro

Metodología

15 Se trata de un estudio cruzado de un centro. Cada persona bajo prueba participó en dos períodos, en el transcurso de las cuales se les suministró una dosis única de 100 mg de hierro como complejo de hierro(III)-polimaltosa marcado con ⁵⁹Fe (Maltofer® (Vifor (International) AG, Suiza)). Durante un período, las personas bajo prueba ayunaron antes del suministro
20 del preparado durante la noche, durante el otro obtuvieron antes del suministro del medicamento alimento definido (grupo A y grupo B). Como alternativa se suministró la medicación en estado saturado con un reforzador de toma de hierro (jugo de naranja) o un inhibidor de toma de hierro (té negro)

En los grupos A y D, se suministró el medicamento de prueba después de un desayuno estandarizado con 100 ml de jugo de naranja recientemente exprimido (correspondiente a un contenido de ácido ascórbico de 150 mg, determinado de acuerdo con métodos usuales) o con 100 ml de té negro.

En todos los grupos, se suministraron para la prueba en cada caso 2 ml de gotas de Maltofer® marcado con ^{59}Fe , correspondientes a 100 mg de hierro, en cada caso en 100 ml de agua, jugo de naranja o bien té negro (Earl Grey, una bolsa de té en 100 ml de agua, dejar en infusión 4 minutos) y se toma junto con el mismo. Se enjuagó la taza usada de inmediato con 100 ml de agua y se bebió igualmente esta agua.

Con el suministro de medicamento de prueba en el estado después de la toma de alimento, se sirvió el desayuno estandarizado 30 minutos antes del suministro y se debió terminar en el transcurso de 30 minutos.

Adicionalmente, todas las personas bajo prueba recibieron almuerzo, bocadillos por la tarde y cena estandarizados, aproximadamente 4, 6 ó 9 horas después del suministro del medicamento de prueba.

Las personas bajo prueba cumplieron con los siguientes requisitos.

- Hemoglobina < 130 g/l (deficiencia de hierro) o ≥ 130 g/l (normal).

- Saturación de transferrina < 16% o ferritina < 30 µg/l (deficiencia de hierro).

- Saturación de transferrina ≥ 16% o ferritina ≥ 30 µg/l+6 (normal).

5 • Ninguna causa adicional de anemia (Talasemia, tumores malignos, infecciones crónicas, etc.)

Producto de prueba

Se suministró 100 mg de hierro oralmente como 2 ml de solución
10 de complejo de hierro(III)-polimaltosa marcada con ⁵⁹Fe (gotas de (Maltofer[®], Vifor (International) AG, Suiza) en una concentración de 50 mg de hierro puro/ml. Se trata de un complejo macromolecular (peso molecular de 53,200 daltons). La marcación del medicamento de prueba comercializada por fabricante, gotas de Maltofer[®], tuvo lugar en el Laboratorio GIN, Universidad
15 de Uppsala, Suecia, de acuerdo con una especificación normalizada propia de fabricación correspondiente a GMP y a GLP. Se suministraron en cada caso dos dosis únicas, interrumpidas durante un período de eliminación por lo menos de 21 días. La radioactividad administrada en ambos períodos fue:

Período 1: 1 MBq ⁵⁹Fe

20 Período 2: 2 MBq ⁵⁹FE

Farmacocinética y eficiencia

La variable primaria de farmacocinética y eficiencia fue la incorporación del ^{59}Fe en los eritrocitos. El punto decisivo secundario fue la actividad de ^{59}Fe en el plasma. Se tomaron muestras para la determinación de ^{59}Fe en el plasma y los eritrocitos 96 horas después del suministro de medicamento y en los días 7, 14 y 21 después del suministro de medicamento. Se suministraron las muestras en tubos pequeños de EDTA y se centrifugaron en el transcurso de 60 minutos, se almacenaron en frío las muestras de plasma y eritrocitos hasta el análisis.

Se midieron los siguientes parámetros:

- Hematología: Hemoglobina en la sangre, hematocritos en la sangre, número de leucocitos en la sangre, RBC en la sangre, WBC en la sangre, MCV en los eritrocitos, MCH, MCH, plaquetas en la sangre, TIBC en el suero, Fe en el suero, saturación de transferrina en el suero, ferritina en el suero.
- Química clínica: Cianocobalamina (B_{12}) en el suero, folato en el suero, folato en los RBC.

Se esperaba una meseta en la curva de la toma de eritrocitos durante aproximadamente 20 días / 3 semanas después del suministro del medicamento de prueba. Se determinó el volumen de sangre según la estatura y el peso de las personas bajo prueba de acuerdo con Nadler et al. (Nadler, S.B., Surgery, 1962, 224-232). Se multiplicó la concentración medida de radioactividad en la sangre para la determinación de la cantidad total de

^{59}Fe que circula en la sangre. Se dividió este valor por la cantidad de ^{59}Fe suministrado, para determinar el punto decisivo primario de deficiencia, es decir el porcentaje incorporado de la dosis administrada.

Se usaron luego los valores de toma después de 3 semanas para la evaluación estadística. El segundo período de tratamiento, se suministraron 2 MBq y se podía esperar un ruido remanente del suministro de 1 MBq, durante el primer período de estudio. Se corrigió por consiguiente el valor de toma de 3 semanas después del suministro de 2 MBq en el segundo período mediante la sustracción del valor de toma de 3 semanas después del suministro de un MBq en el primer período.

Tuvo lugar además una comparación de la toma de ^{59}Fe entre personas anémicas y normales bajo prueba y el análisis de la actividad de ^{59}Fe en el plasma después del suministro oral del complejo de hierro(II)-polimaltosa mediante perfiles descriptivos de la actividad del plasma con el tiempo.

Tuvo lugar la evaluación de los datos con procedimientos estadísticos usuales.

Resumen de los resultados

Expresado como la incorporación relativa de hierro en los eritrocitos, se beneficiaron tanto las personas bajo prueba con deficiencia de hierro como aquéllas sin deficiencia de hierro por el suministro simultáneo del reforzador de jugo naranja con gotas de Maltofer®.

Se realizó la comparación de la incorporación de hierro en los eritrocitos entre personas anémicas y normales bajo prueba con la prueba de Student en el 5% de nivel (unilateralmente).

Los resultados de la incorporación en los eritrocitos después del 5 tratamiento de gotas de Maltofer® después de ayunar y después de la incorporación de alimento son como sigue:

CUADRO 2

10	Con deficiencia de hierro			Sin deficiencia de hierro		
	Parámetro		Después de ayunar	Después de la toma de alimento	Después de ayunar	Después de la toma de alimento
	Incorporación de ⁵⁹ Fe en los eritrocitos (%)	N	8	8	8	8
		Media	1.615	1.941	1.411	0.924
		Media geométrica	0.766	1.165	1.208	0.866
		SD	1.539	1.184	0.842	0.299
		Mediana	1.5	1.23	1.10	0.98
15		Min.	0.06	0.24	0.51	0.33
		Máx.	4.25	4.83	2.85	1.39

Los resultados de la incorporación de los eritrocitos después del suministro de gotas de Maltofer® con jugo de naranja (reforzador) o té negro 20 (inhibidor) son como sigue:

CUADRO 3

5

Con deficiencia de hierro			Sin deficiencia de hierro		
Parámetro		Inhibidor	Reforzador	Inhibidor	Reforzador
Incorporación de ⁵⁹ Fe en los eritrocitos (%)	N	8	8	8	8
	Media	4.105	6.588	1.381	1.864
	Media geométrica	2.510	4.530	0.928	1.279
	SD	4.342	7.159	1.126	1.590
	Mediana	2.58	4.37	1.17	1.23
	Mín.	0.33	1.26	0.25	0.33
	Máx.	13.83	23.52	3.06	4.38

10 La estimación puntual del intervalo de certeza del 90% de la relación de los valores medios geométricos de la incorporación relativa de hierro en los eritrocitos entre el estado después de ayunar y después de la toma de alimentos entre el inhibidor y el reforzador (conjunto PP) son como sigue:

15

CUADRO 4

20

Estado de la persona	Relación	Estimación puntual	Intervalo de certeza de 90%	
			Inferior	Superior
Con deficiencia de hierro	Ayuno/alimento	0.66	0.34	1.28
Con deficiencia de hierro	Inhibidor/reforzador	0.55	0.36	0.86
Sin deficiencia de hierro	Ayuno/alimento	1.39	0.97	1.99
Sin deficiencia de hierro	Inhibidor/reforzador	0.73	0.41	1.28

La estimación puntual, el valor p y el intervalo de certeza del 90% de la relación del medio geométrico para la incorporación relativa de hierro a los eritrocitos entre personas anémicas y normales después de ayunar, después de la toma de alimento, con un inhibidor y con un reforzador, son como sigue:

CUADRO 5

10

Estado de la persona	Relación	Evaluación puntual	Valor e (unilateral)	Intervalo de certeza de 90%	
				Inferior	Superior
Ayuno	ID/ND ¹	0.63	0.2324	0.22	1.81
Alimento	ID/ND ¹	1.35	0.2551	0.63	2.88
Con inhibidor	ID/ND ¹	2.70	0.0440	1.04	7.03
Con reforzador	ID/ND ¹	3.54	0.0082	1.56	8.02

¹ID = Con deficiencia de hierro; ND = Sin deficiencia de hierro

15

Los valores medios dados en los cuadros 2 y 3 anteriores de la incorporación de hierro en los eritrocitos en personas con deficiencia de hierro y aquéllas sin deficiencia de hierro después de ayunar, después de la toma de alimento y con jugo de naranja están resumidos en el siguiente cuadro.

CUADRO 6

20

Con deficiencia de hierro				Sin deficiencia de hierro			
Jugo de naranja	Té	Ayuno	Alimento	Jugo de naranja	Té	Ayuno	Alimento
6.58	4.105	1.615	1.941	1.84	1.381	1.411	0.924

Los resultados muestran que se mejoró la toma de hierro (incorporación relativa de hierro en los eritrocitos) en personas con deficiencia de hierro, cuando se suministró Maltofer® con alimento o jugo de naranja, siendo el efecto del jugo de naranja en la toma de hierro considerablemente mayor que el del alimento. Un efecto del inhibidor comparado con el alimento no es perceptible. También las personas normales bajo prueba se benefician del jugo de naranja en comparación al tratamiento con Maltofer® junto con inhibidor, siendo el efecto verdaderamente menor que en personas con deficiencia de hierro. En personas normales bajo prueba, la toma de hierro después de ayunar fue mayor que en el suministro junto con el alimento, al contrario que en personas con deficiencia de hierro.

Se comprobó además que en personas con deficiencia de hierro la toma de hierro en el suministro de Maltofer® junto con alimento, reforzador o inhibidor era mayor que en personas normales. Se observó una mayor toma en personas normales, cuando se suministró Maltofer® después de ayunar.

Durante el estudio, no se manifestaron efectos graves de las gotas de Maltofer®. Los efectos más frecuentes fueron dolores de cabeza, diarrea y dolores de estómago de manera ligera o moderada; no se observaron efectos graves.

NOVEDAD DE LA INVENCION

REIVINDICACIONES

5 1.- Un preparado que comprende uno o varios compuestos
complejos de hierro (III), los cuales tienen a un pH de 7 un potencial de
oxidación-reducción de -324 mV a -750 mV con respecto a un electrodo
normal de hidrógeno (NHE), y una o varias sustancias oxidativas-reductoras,
en donde los carbohidratos están seleccionados del grupo que consiste en
10 dextranos y dextranos hidratados, dextrinas, dextrinas oxidadas o hidratadas,
así como pululano, oligómeros del mismo y/o pululanos hidratados, y en
donde la(s) sustancia(s) oxidativa(s)-reductora(s) está(n) seleccionada(s) del
grupo que consiste en fenoles/polifenoles fisiológicamente compatibles
seleccionados del grupo que consiste en quercetina, rutina, flavonas,
15 flavonoides, hidroquinonas, y glutatión, y en particular ácido ascórbico.

2.- El preparado de conformidad con la reivindicación 1,
caracterizado además porque el compuesto complejo de hierro (III) es un
compuesto complejo de hierro(III)-polimaltosa.

3.- El preparado de conformidad con la reivindicación 2,
20 caracterizado además porque el compuesto complejo de hierro(III)-polimaltosa
posee un peso molecular en el intervalo de 20,000 a 500,000 daltons.

4.- El preparado de conformidad con cualquiera de las
reivindicaciones 1 a 3, caracterizado además porque el compuesto complejo

de hierro (III) es un compuesto complejo de hierro (III) con un producto de oxidación de una o varias maltodextrinas.

5.- El preparado de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado además porque el compuesto complejo de hierro (III) es un complejo de hierro-carbohidrato, obtenible de una solución acuosa del producto de oxidación de una o varias maltodextrinas con una solución de hipoclorito con un valor de pH en el intervalo alcalino, en donde durante la carga de una maltodextrina cuyo equivalente de dextrosa se encuentra de 5 a 37 y el equivalente de dextrosa de la maltodextrina individual que forma parte de la mezcla se encuentra de 2 a 40.

6.- El preparado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado además porque se administra oralmente.

7.- El preparado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado además porque se elabora en forma de tabletas, granulados, cápsulas, tabletas efervescentes, mezclas en polvo, granulados efervescentes o como sachets.

8.- El preparado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado además porque se elabora en forma de equipo a base de una preparación, en particular una solución, del compuesto complejo de hierro (III) y una preparación que contiene la(s) sustancia(s) oxidativa(s)-reductora(s) que están presentes por separado espacialmente de la misma.

77

9.- El preparado de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado además porque se elabora en forma de contenedor de dosis única.

5 10.- El preparado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado además porque comprende adicionalmente uno o varios ingredientes farmacológicamente eficaces, los cuales están seleccionados del grupo que consiste en vitaminas aparte de ácido ascórbico, oligoelementos, cofactores, minerales y nutrientes.

10 11.- El preparado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, caracterizado además porque los ingredientes adicionales farmacológicamente eficaces están presentes en la solución del compuesto complejo de hierro (III) o en la preparación de la(s) sustancia(s) oxidativa(s)-reductora(s) o en ambas.

15 12.- El preparado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado además porque el compuesto complejo de hierro (III) y el ácido ascórbico están presentes en la relación en peso de 1:0.05 a 1:20.

20 13.- El preparado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado además porque se usa como medicamento para el tratamiento de estados de deficiencia de hierro.

14.- El uso de complejos de hierro (III) con carbohidratos o derivados de los mismos como los que se reclaman en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para la fabricación de un medicamento para el

tratamiento de deficiencia de hierro, en donde se administra el medicamento con poca diferencia de tiempo o al mismo tiempo con una o varias sustancias oxidativas-reductoras como las que se reclaman en la reivindicación 1.

15 15.- El uso como se reclama en la reivindicación 14, en donde el medicamento es útil para el tratamiento de estados de deficiencia de hierro en pacientes con padecimiento de intestinos crónicamente inflamables, en particular enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, o en embarazadas.

10 16.- El uso de complejos de hierro (III) con carbohidratos o derivados de los mismos como los que se reclaman en una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, para la fabricación de un medicamento para el mejoramiento de la defensa inmune, para el aumento del rendimiento cerebral y/o para el tratamiento del "síndrome de piernas inquietas", en donde se administra el medicamento con poca diferencia de tiempo o al mismo tiempo con una o varias sustancias oxidativas-reductoras como las que se reclaman
15 en la reivindicación 1.

17.- El uso como se reclama en la reivindicación 16, en donde la(s) sustancia(s) oxidativa(s)-reductora(s) están presentes en la solución, en particular en forma de jugo de fruta.

20 18.- El uso como se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 14 a 17, en donde el medicamento contiene adicionalmente ingredientes adicionales farmacológicamente eficaces, los cuales están seleccionados del grupo que consiste en vitaminas aparte de ácido ascórbico, oligoelementos, cofactores, minerales y nutrientes.

RESUMEN DE LA INVENCION

Se expone un preparado que comprende uno o varios compuestos complejos de hierro (III), los cuales tienen a un pH de 7 un potencial de oxidación-reducción de -324 mV a -750 mV con respecto a un electrodo normal de hidrógeno (NHE), y una o varias sustancias oxidativas-reductoras, en donde los carbohidratos están seleccionados del grupo que consiste en dextranos y dextranos hidratados, dextrinas, dextrinas oxidadas o hidratadas, así como pululano, oligómeros del mismo y/o pululanos hidratados, y en donde la(s) sustancia(s) oxidativa(s)-reductora(s) está(n) seleccionada(s) del grupo que consiste en fenoles/polifenoles fisiológicamente compatibles seleccionados del grupo que consiste en quercetina, rutina, flavonas, flavonoides, hidroquinonas, y glutatión, y en particular ácido ascórbico.

15

20

GC/igp*ouf*gcg*aom*mir*mmf

H63135WO

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts H63135WO-we	WEITERES VORGEHEN	siehe Formblatt PCT/ISA/220 sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen PCT/EP2006/065539	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 22/08/2006	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 24/11/2005
Anmelder VIFOR (INTERNATIONAL) AG		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 4 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

a. Hinsichtlich der **Sprache** beruht die internationale Recherche auf



der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde



einer Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache _____, bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (Regeln 12.3 a) und 23.1 b)).

b. ☐

Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz siehe Feld Nr. I.

2. ☐

Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld Nr. II).

3. ☐

Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld Nr. III).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung



wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.



wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung



wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.



wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld Nr. IV angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Hinsichtlich der Zeichnungen

a. Ist folgende Abbildung der Zeichnungen mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____



wie vom Anmelder vorgeschlagen



wie von der Behörde ausgewählt, weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.



wie von der Behörde ausgewählt, weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

b. ☐

wird keine der Abbildungen mit der Zusammenfassung veröffentlicht.

81

KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

NV. A61K45/06 A61K31/295 A61K33/26 A61K31/375 A61P3/02
A61P37/04 A61P29/00

nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

3. RECHERCHIERTE GEBIETE

recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

A61K

recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EP0-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	USAMI E ET AL: "A STUDY FOR THE SIDE EFFECT OF IRON PRODUCTS" BYOIN YAKUGAKU - JAPANESE JOURNAL OF HOSPITAL PHARMACY, NIPPON BYOIN YAKUZAISHIKAI, TOKYO, JP, Bd. 26, Nr. 3, 2000, Seiten 323-328, XP009060061 ISSN: 0389-9098 Zusammenfassung	1-5, 12
X	WO 03/087164 A (PHARMACOSMOS HOLDING A/S) 23. Oktober 2003 (2003-10-23) in der Anmeldung erwähnt	1, 2, 6-15, 17, 18
Y	Seite 11, Zeilen 19-33; Ansprüche Seiten 3-4	1, 6, 7, 10, 13, 14, 18
	----- -/--	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

I Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindertischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindertischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

12. März 2008

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

25/03/2008

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Kanbier, Titia

82

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP 0 134 936 A (KYOWA CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD) 27. März 1985 (1985-03-27) in der Anmeldung erwähnt Seite 14, Zeile 7 - Seite 15, Zeile 37; Ansprüche 1,5,9 -----	1,6,7, 10,13, 14,18
X	WO 2004/082693 A (LUITPOLD PHARMACEUTICALS, INC) 30. September 2004 (2004-09-30) in der Anmeldung erwähnt Seiten 6-7; Ansprüche 1,6 Seite 13, Zeilen 6-8 Seite 8, Zeile 32 - Seite 9, Zeile 4 -----	1-6,10, 12,14, 16-18
Y	Seiten 6-7; Ansprüche 1,6 Seite 13, Zeilen 6-8 Seite 8, Zeile 32 - Seite 9, Zeile 4 -----	1-6,14
Y	ESPÓSITO B P ET AL: "Labile iron in parenteral iron formulations and its potential for generating plasma nontransferrin-bound iron in dialysis patients" EUROPEAN JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, BLACKWELL SCIENTIFIC PUBLICATIONS, XX, Bd. 32, Nr. 1, März 2002 (2002-03), Seiten 42-49, XP002428160 ISSN: 0014-2972 Seite 45 Seite 46, rechte Spalte Seite 47, rechte Spalte -----	1-5,13, 14
Y	WO 01/00204 A (GUPTA, AJAY) 4. Januar 2001 (2001-01-04) Seite 38, Zeile 26 - Seite 40, Zeile 12; Ansprüche 1-6,11-18 Seite 17, Zeile 26 - Seite 18, Zeile 8 Seiten 22-23 Seite 1, Zeilen 8-19 Seite 2, Zeilen 14-30 -----	1-5,13, 14
A	US 3 076 798 A (MUELLER ARTHUR ET AL) 5. Februar 1963 (1963-02-05) in der Anmeldung erwähnt Spalte 3, Zeilen 23-42; Ansprüche -----	1-5,13, 14
A	US 4 994 283 A (THE PROCTER & GAMBLE COMPANY) 19. Februar 1991 (1991-02-19) Spalte 7, Zeile 24 - Spalte 8, Zeile 12; Ansprüche 1,2 Spalte 4, Zeilen 45-47 Spalte 1, Zeilen 21-23 Spalte 5, Zeilen 54,55 Spalte 2, Zeile 62 - Spalte 3, Zeile 35 ----- -/--	1,2,4,6, 7,10, 12-14, 17,18

83

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 95/35113 A (BRUNS, THOMAS) 28. Dezember 1995 (1995-12-28) in der Anmeldung erwähnt Seite 6; Ansprüche -----	16, 18
A	GEISSER P: "In vitro studies on interactions of iron salts and complexes with food-stuffs and medicaments" ARZNEIMITTEL-FORSCHUNG/DRUG RESEARCH 1990 GERMANY, Bd. 40, Nr. 7, 1990, Seiten 754-760, XP008066520 ISSN: 0004-4172 in der Anmeldung erwähnt Seiten 758-760; Tabelle 3 -----	1-5
P, X	WO 2006/068697 A (DRUGTECH CORP) 29. Juni 2006 (2006-06-29) Seiten 15-17; Ansprüche 3, 13, 50 Seite 10, Zeilen 11-20 -----	1-7, 10-18

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/065539

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 03087164 A	23-10-2003	AT 335008 T	15-08-2006
		AU 2003226923 A1	27-10-2003
		BR 0308773 A	09-02-2005
		CA 2480365 A1	23-10-2003
		CN 1646568 A	27-07-2005
		DE 60307249 T2	15-03-2007
		EP 1492821 A1	05-01-2005
		ES 2270070 T3	01-04-2007
		HK 1069589 A1	08-12-2006
		JP 2005530863 T	13-10-2005
		MX PA04009770 A	13-12-2004
		NZ 535761 A	28-09-2007
		UA 79452 C2	25-06-2007
		US 2003191090 A1	09-10-2003
		ZA 200407658 A	26-07-2006
EP 0134936 A	27-03-1985	CA 1227920 A1	13-10-1987
		ES 8506189 A1	01-11-1985
		JP 1822755 C	10-02-1994
		JP 5032370 B	14-05-1993
		JP 60006619 A	14-01-1985
		US 4629626 A	16-12-1986
WO 2004082693 A	30-09-2004	AU 2003249635 A1	11-10-2004
		BR PI0318185 A	21-03-2006
		CA 2518971 A1	30-09-2004
		CN 1771044 A	10-05-2006
		EP 1603580 A1	14-12-2005
		HR 20050796 A2	31-12-2005
		JP 2006520322 T	07-09-2006
		KR 20060082032 A	14-07-2006
		MX PA05009786 A	08-03-2006
		US 2006116349 A1	01-06-2006
		US 2004180849 A1	16-09-2004
WO 0100204 A	04-01-2001	AU 6605100 A	31-01-2001
US 3076798 A	05-02-1963	KEINE	
US 4994283 A	19-02-1991	KEINE	
WO 9535113 A	28-12-1995	DE 4421159 C1	24-08-1995
		JP 10507157 T	14-07-1998
WO 2006068697 A	29-06-2006	AR 052837 A1	04-04-2007
		AU 2005319679 A1	29-06-2006
		CA 2591996 A1	29-06-2006
		CN 101102762 A	09-01-2008
		EP 1827418 A2	05-09-2007
		EP 1827419 A2	05-09-2007
		US 2006134227 A1	22-06-2006
		WO 2006068729 A2	29-06-2006

86

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-052432- -00000-0000

Fecha: 2008-05-22 17:15:33 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 86

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 37,553
FECHA : MAYO 12 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	1075023	12/05/2008	73,795,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

Colo 14904 - 841 - 003 - 4

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



No. 08-052432- -00000-0000

Fecha: 2008-05-22 17:15:33 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE Y II Eve: 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 86

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Edgar Navarro
Firma Responsable

Fecha

22-05-08

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

88

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
VIFOR (INTERNACIONAL) AG

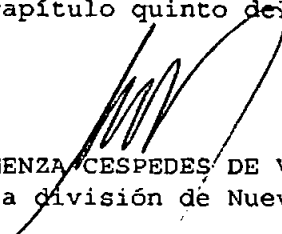
REFERENCIA	Radicación No.	8 52432
	Solicitud internacional	PCT/EP2006/065539
	Fecha inicio fase nacional	24/06/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	- 9657

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, deben legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 25 JUL. 2008
adpall