



DOCUMENT MADE AVAILABLE UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

International application number:	PCT/IB2024/051128
International filing date:	07 February 2024 (07.02.2024)
Document type:	Certified copy of priority document
Document details:	Country/Office: IT
	Number: 102023000001989
	Filing date: 07 February 2023 (07.02.2023)
Date of receipt at the International Bureau:	06 March 2024 (06.03.2024)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a),(b) or (b-bis)

CERTIFICATE OF AVAILABILITY OF A CERTIFIED PATENT DOCUMENT IN A DIGITAL LIBRARY

The International Bureau certifies that a copy of the patent application indicated below has been available to the WIPO Digital Access Service since the date of availability indicated, and that the patent application has been available to the indicated Office(s) as of the date specified following the relevant Office code:

Document details: Country/Office: IT

Filing date: 07 Feb 2023 (07.02.2023)

Application number: 102023000001989

Date of availability of document: 15 Feb 2024 (15.02.2024)

The following Offices can retrieve this document by using the access code:

AR, AT, AU, BE, BR, CA, CL, CN, CO, CU, DK, EA, EE, EP, ES, FI,
GB, GE, IB, IE, IL, IN, IT, JP, KR, LT, LV, MA, MC, MX, NL, NO, NZ,
PL, SE, US

Date of issue of this certificate: 06 Mar 2024 (06.03.2024)



Ministero delle Imprese e del Made in Italy
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETÀ INDUSTRIALE - UIBM

CRISTINA PAPADIA Firmato da: cristina.papadia
Roma, 13/02/2024

UIBM

Copia Autentica della domanda di:
Brevetto per invenzione industriale
Numero:

102023000001989

depositata il:
07-02-2023

Si attesta che la presente copia informatica è conforme ai documenti originali, informatici o analogici, archiviati presso questa Amministrazione.
Imposta di bollo assolta in modalità digitale ai sensi del provvedimento dell'Agenzia delle Entrate del 19/09/2014

Cristina Papadia della Divisione V
Cristina Papadia



Ministero delle Imprese e del Made in Italy

Ricevuta di presentazione

per

Brevetto per invenzione industriale

Domanda numero: 102023000001989

Data di presentazione: 07/02/2023

DATI IDENTIFICATIVI DEL DEPOSITO

Ruolo	Mandatario
Depositante	marco benedetto
Data di compilazione	07/02/2023
Riferimento depositante	P220427/IT-2/MBE
Titolo	NUOVE COMPOSIZIONI ORALI A BASE DI FERRO E SODIO PIROFOSFATO, PROCEDIMENTO PER LA LORO PREPARAZIONE E LORO USO NELLE CONDIZIONI DI CARENZA DI FERRO
Carattere domanda	Ordinaria
Esenzione	NO
Accessibilità al pubblico	NO
Numero rivendicazioni	10
Autorità depositaria	

PRIVACY

Dichiaro di aver letto e compreso l'informativa sul trattamento dei dati personali trasmessi con il presente deposito, resa ai sensi dell'art. 13 del Regolamento (UE) 2016/679 e pubblicata all'interno del presente portale, oltre che sul sito istituzionale della Direzione Generale per la Tutela della Proprietà Industriale Ufficio Italiano Brevetti e Marchi del Ministero delle Imprese e del Made in Italy

RICHIEDENTE/I

Natura giuridica	Persona giuridica
Denominazione	ALESCO S.R.L.
P.IVA/CF	01537120501
Tipo Società	società a responsabilità limitata
Nazione sede legale	Italia
Comune sede legale	Pisa (PI)

Indirizzo	Via delle Lenze
Civico	216/b
CAP	56122
Telefono	
Fax	
Email	
Pec	
Quota percentuale	100.0%

DOMICILIO ELETTIVO

Cognome/R.sociale	Marben S.r.l.
Indirizzo	Via Larga 16
Cap	
Nazione	Italia
Comune	Milano (MI)
Telefono	335 1329771
Fax	
Email\PEC	marbenitaliasrl@pec.it

MANDATARI/RAPPRESENTANTI

Cognome	Nome
Benedetto	Marco

INVENTORI

Cognome	Nome	Nazione residenza
LACORTE	Andrea	Italia
TARANTINO	Germano	Italia
BRILLI	Elisa	Italia

CLASSIFICAZIONI

Sezione

Classe

Sottoclasse

Gruppo

Sottogruppo

NUMERO DOMANDE COLLEGATE

DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

Tipo documento	Riserva	Documento
Disegni	NO	P220427_IT_2_figure.pdf.p7m hash: 887d8aeaded5616dc155e94b015235fb
Riassunto	NO	P220427_IT_2_riassunto.pdf.p7m hash: ee1a4d263f6823a96d71094cf2453eeb
Copia lettera d'incarico presentata con domanda collegata	NO	PoA Alesco.pdf.p7m hash: 7bb0eace23a21000229d297a19833e41
Descrizione in italiano*	NO	P220427_IT_2_descrizione.pdf.p7m hash: c8652e4052746236fb87a7a70a420ad3
Rivendicazioni	NO	P220427_IT_2_rivendicazioni.pdf.p7m hash: aa1c9bf5fe92d4c9ff077aa99d762fdb
Rivendicazioni in inglese	SI	hash:

RIFERIMENTI AL DEPOSITO DELL'INCARICO

Numero Domanda

802022000034211

DOVUTO

Gli importi indicati non tengono conto delle eventuali esenzioni applicabili

Importo Tasse:

€ 50,00

NOTE

Descrizione dell'Invenzione Industriale dal titolo:

“NUOVE COMPOSIZIONI ORALI A BASE DI FERRO E SODIO PIROFOSFATO, PROCEDIMENTO PER LA LORO PREPARAZIONE E LORO USO NELLE CONDIZIONI DI CARENZA DI FERRO”

5 **A nome: ALESCO S.R.L.**

P.IVA: 01537120501

Indirizzo: Via Delle Lenze 216/b – 56122 Pisa (PI)

Inventori: Andrea Lacorte, Germano Tarantino, Elisa Brilli, tutti di nazionalità italiana

10

La presente invenzione si riferisce a delle nuove composizioni farmaceutiche e/o nutraceutiche e/o alimentari a base di ferro e al loro uso nel trattamento e/o nella prevenzione delle condizioni di deficienza assoluta o relativa di ferro in soggetti in necessità. In particolare, la presente invenzione si riferisce a delle nuove composizioni comprendenti ferro altamente assimilabile ed al loro uso nel trattamento e/o nella prevenzione dei disturbi e delle patologie associati alla deficienza da ferro. L'invenzione si riferisce anche a dei procedimenti per la preparazione di dette composizioni.

In condizioni di deficienza assoluta o relativa di ferro nell'organismo si ricorre alla somministrazione di ferro (ferro (II) o ferro (III)) per via orale o, nei casi più gravi, per via parenterale. Tali condizioni includono le anemie sideropeniche e la supplementazione di ferro in gravidanza, quando necessario.

Anche se la somministrazione orale è preferita, tuttavia la supplementazione del ferro attraverso questa via di somministrazione presenta notevoli inconvenienti e limiti. Difatti, la somministrazione delle classiche composizioni orali a base di solfato o gluconato ferroso (ferro (II)), porta a uno scarso assorbimento dei detti sali di ferro a causa della loro scarsa biodisponibilità. Oltre a ciò, la somministrazione orale di ferro può causare stipsi e dolori gastrici, e nei casi più gravi ulcera peptica, gastrite e colite ulcerosa. Per questo motivo, tali composizioni sono generalmente assunte insieme ai pasti, fatto che porta ad una conseguente ed inevitabile ulteriore forte riduzione dell'assorbimento del ferro nel tratto gastrointestinale.

A causa di tali inconvenienti, è necessario protrarre la terapia a base di sali di ferro nel tempo, fino anche a 3-6 mesi fino al ripristino adeguato dei depositi di ferro nell'organismo.

Considerando i limiti e gli effetti collaterali sopra descritti, associati anche spesso ad un odore e sapore delle composizioni poco apprezzabili, dovuti alla facile degradazione dei detti sali ferrosi, si comprende che la terapia classica a base di solfato o gluconato ferroso non è favorevole alla *compliance* da parte del paziente.

5 Sono noti e disponibili in commercio anche dei sali di ferro (III) i quali, pur essendo meno solubili in acqua e meno biodisponibili rispetto ai sali di ferro (II), presentano il vantaggio di essere più stabili e conseguentemente non presentano alterazioni organolettiche anche quando detti sali di ferro (III) sono miscelati con altri componenti o ingredienti per formare una composizione finale.

10 Tra i sali di ferro (III) c'è il ferro (III) pirofosfato, che è disponibile in commercio in varie composizioni e vari gradi di idratazione. Alcune di queste composizioni possono presentare, a volte, una difficoltà di formulazione e mostrare una tendenza a dare precipitati insolubili che ne potrebbero ostacolare il dosaggio e l'uso.

Scopo della presente invenzione è dunque fornire delle nuove composizioni orali comprendenti
15 sali di ferro (III), che siano formulate e preparate in modo facile ed agevole e tali da presentare un assorbimento ed una biodisponibilità migliorati del ferro, e siano così ancora più efficaci.

L'invenzione ha per oggetto delle composizioni orali comprendenti sali di ferro (III), aventi le caratteristiche riportate nelle rivendicazioni allegate ed il loro uso in terapia o in un metodo di trattamento di prevenzione o cura.

20 L'invenzione ha anche per oggetto delle composizioni orali per l'uso nel trattamento preventivo e/o curativo dell'anemia o deficienza di ferro, anche in donne in gravidanza e durante il periodo postnatale, avente le caratteristiche riportate nelle rivendicazioni allegate.

L'invenzione ha anche per oggetto un procedimento per la preparazione di dette composizioni orali, come qui descritto.

25

Primo aspetto dell'invenzione – aspetto A

Secondo un primo aspetto, l'invenzione ha per oggetto una miscela, ad esempio una miscela fisica ottenuta per via meccanica o per miscelazione, che comprende o, alternativamente, consiste di almeno un sale di ferro scelto tra i) un sale di ferro (III) pirofosfato, ii) un sale di
30 ferro (III)-sodio pirofosfato e/o una loro miscela, e iii) un sodio o potassio pirofosfato.

Il ferro (III) pirofosfato, il ferro (III)-sodio pirofosfato e il sodio o potassio pirofosfato sono tutti sali o composti noti nella tecnica nota e, a temperatura di 25°C e pressione di 1 atmosfera, si presentano tutti in forma solida, ad esempio, come polvere o granuli.

Preferibilmente, detto i) ferro (III) pirofosfato secondo l'invenzione è un sale idrato e, preferibilmente, ha una formula chimica, ad esempio, del tipo $[\text{Fe}_4(\text{P}_2\text{O}_7)_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}]$ (CAS RN. 10058-44-3, peso molecolare secco 745,22) e, preferibilmente, può avere ad esempio un contenuto di ferro compreso da 15% a 30%, preferibilmente da 18% a 24%, più preferibilmente compreso da 20% a 22% in peso, rispetto al peso totale della molecola.

Preferibilmente, detto ii) ferro (III)-sodio pirofosfato è un sale e, preferibilmente, ha una formula chimica, ad esempio, del tipo $\text{Fe(III)NaO}_7\text{P}_2$ (CAS RN. 10045-87-1).

Preferibilmente, detto iii) sodio o potassio pirofosfato (nella presente descrizione si intende sempre ricomprendere sodio e/o potassio pirofosfato, anche dove non esplicitamente indicato) è un sale e, preferibilmente, può essere sottoforma, ad esempio, di un tetrasodio pirofosfato avente una formula chimica, ad esempio, del tipo $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$ (CAS RN. 1269628-79-6) ad esempio in forma anidra, semi idrata o idrata o comunque con un numero di molecole di acqua noto all'esperto del settore. Il tetrasodio pirofosfato, a temperatura e pressione ambiente di 25°C e 1 atmosfera, si presenta come un solido incolore, inodore, solubile in acqua ed è codificato nella lista degli additivi alimentari come E450. Il tetrasodio pirofosfato viene di norma usato nell'industria alimentare.

La Richiedente ha sorprendentemente trovato che mettere a contatto sotto forma, ad esempio, di una combinazione o associazione, un sodio pirofosfato con un ferro (III) pirofosfato e/o un ferro (III)-sodio pirofosfato aumenta l'assorbimento e la biodisponibilità del ferro somministrato nell'organismo. In particolare, la Richiedente ha sorprendentemente trovato che una miscela meccanica o una miscela, preferibilmente ottenuta, ad esempio, mediante una serie di lavorazioni di natura meccanica, di un sodio pirofosfato, ad esempio un tetrasodio pirofosfato, e un ferro (III) pirofosfato e/o un ferro (III)-sodio pirofosfato, in modo del tutto inatteso, aumenta significativamente l'*up-take* del ferro nell'organismo.

Secondo una forma di realizzazione, l'invenzione ha per oggetto una miscela AM-1, che comprende o, alternativamente, consiste di i) un sale di ferro (III)-pirofosfato e iii) un sale di sodio pirofosfato, in un rapporto in peso ferro (III) pirofosfato:sodio pirofosfato, ad esempio, preferibilmente sotto forma di tetrasodio pirofosfato, compreso da 1:0,01 a 1:1, preferibilmente in un rapporto in peso compreso da 1:0,05 a 1:0,9, più preferibilmente compreso da 1:0,1 a

1:0,8, ancor più preferibilmente da 1:0,15 a 1:0,75, ad esempio 1:0,20, o 1:0,25, o 1:0,30, o 1:0,35, o 1:0,40, o 1:0,45, o 1:0,50, o 1:0,55, o 1:0,60, o 1:0,65, o 1:0,70.

Secondo una forma di realizzazione, l'invenzione ha per oggetto una miscela AM-2, che comprende o, alternativamente, consiste di ii) un sale di ferro (III)-sodio pirofosfato e iii) un sale di sodio pirofosfato, in un rapporto in peso ferro (III)-sodio pirofosfato:sodio pirofosfato, ad esempio preferibilmente sotto forma di tetrasodio pirofosfato, compreso da 1:0,01 a 1:1, preferibilmente in un rapporto in peso compreso da 1:0,05 a 1:0,9, più preferibilmente compreso da 1:0,1 a 1:0,8, ancor più preferibilmente da 1:0,15 a 1:0,75, ad esempio 1:0,20, o 1:0,25, o 1:0,30, o 1:0,35, o 1:0,40, o 1:0,45, o 1:0,50, o 1:0,55, o 1:0,60, o 1:0,65, o 1:0,70.

Secondo una forma di realizzazione, l'invenzione ha per oggetto una miscela AM-3, che comprende o, alternativamente, consiste di i) un sale di ferro (III) pirofosfato e ii) un sale di ferro (III)-sodio pirofosfato, e iii) sodio pirofosfato, in un rapporto in peso ferro (III) pirofosfato:ferro (III)-sodio pirofosfato:sodio pirofosfato, ad esempio preferibilmente sotto forma di tetrasodio pirofosfato, compreso da 1:0,01:0,01 a 1:0,1:0,1, preferibilmente in un rapporto in peso compreso da 1:0,05:0,5 a 1:0,5:1:0,5:0,5, più preferibilmente 1:1:1.

Per "miscela meccanica" o "miscela, preferibilmente ottenuta, ad esempio, mediante una serie di lavorazioni di natura meccanica" si intende qui indicare che i componenti o i sali della miscela sono tutti miscelati allo stato solido, mediante l'impiego di tecniche e apparecchiature note all'esperto del settore.

Le miscele AM-1, AM-2 e AM-3 vengono quindi preparate mescolando tra loro i componenti o i sali i) e ii) e/o iii) della miscela allo stato solido, preferibilmente in forma di polvere o granuli.

Secondo l'aspetto A, l'invenzione ha anche per oggetto un procedimento per la preparazione delle miscele AM-1, AM-2 e AM-3 che comprende almeno una fase di miscelare, mediante l'uso di mezzi di miscelazione, i componenti di dette miscele allo stato solido, preferibilmente in forma di polvere o granuli.

Forma oggetto della presente invenzione una miscela (AM-1, AM-2 o AM-3) che comprende o, alternativamente, consiste di:

- almeno un sale di ferro (III) scelto tra: i) ferro (III) pirofosfato e ii) ferro (III)-sodio pirofosfato e le loro miscele, e
- iii) un sodio o potassio pirofosfato.

Preferibilmente, detta miscela consiste di i) ferro (III) pirofosfato e iii) sodio o potassio pirofosfato, preferibilmente detto iii) sodio pirofosfato è tetrasodio pirofosfato.

Preferibilmente, detti i) ferro (III) pirofosfato e iii) sodio o potassio pirofosfato sono presenti in detta miscela in un rapporto in peso ferro (III) pirofosfato:sodio o potassio pirofosfato compreso da 1:0,05 a 1:1, preferibilmente da 1:0,1 a 1:0,5, più preferibilmente da 1:0,2 a 1:04.

Preferibilmente, detta miscela consiste di ii) ferro (III)-sodio pirofosfato e iii) sodio o potassio pirofosfato; preferibilmente detto iii) sodio pirofosfato è tetrasodio pirofosfato.

Preferibilmente, detti ii) ferro (III)-sodio pirofosfato e iii) sodio o potassio pirofosfato sono presenti in detta miscela in un rapporto in peso ferro (III)-sodio pirofosfato:sodio o potassio pirofosfato compreso da 1:0,05 a 1:1, preferibilmente da 1:0,1 a 1:0,5, più preferibilmente da 1:0,2 a 1:04.

Preferibilmente, detta miscela consiste di i) ferro (III) pirofosfato, ii) ferro (III)-sodio pirofosfato e iii) sodio o potassio pirofosfato; preferibilmente detto iii) sodio pirofosfato è tetrasodio pirofosfato.

Preferibilmente, detta miscela è per uso in terapia; preferibilmente detta miscela è per uso in un metodo di trattamento e/o prevenzione delle condizioni di carenza di ferro totale o relativa, in particolare per l'uso nel trattamento di disturbi o malattie legate o derivate da carenza di ferro.

Forma oggetto della presente invenzione una composizione (AC-1, AC-2 o AC-3) comprendente una miscela (AM-1, AM2 o AM-3) come sopra descritta e, opzionalmente, ad almeno un eccipiente e/o veicolo di grado farmaceutico o alimentare. Preferibilmente, detta composizione è in forma solida in unità di dosaggio orale; più preferibilmente, detta composizione può, inoltre, comprendere sali minerali e/o vitamine.

Secondo l'aspetto A, l'invenzione ha anche per oggetto delle composizioni qui definite AC-1, AC-2 e AC-3 che comprendono una miscela scelta, rispettivamente, tra le miscele AM-1, AM-2 e AM-3 insieme, opzionalmente, ad almeno un eccipiente e/o veicolo di grado farmaceutico o alimentare.

Le composizioni AC-1, AC-2 e AC-3 sono preparate e formulate per essere adatte alla somministrazione per via orale.

Le composizioni per uso orale AC-1, AC-2 e AC-3 secondo l'invenzione sono preferibilmente composizioni allo stato solido, formulate in unità di dosaggio. Per stato solido si intende che la composizione può esistere sotto forma di granuli o microgranuli o polveri. Le composizioni granulari o in polvere vengono quindi miscelate con additivi ed eccipienti farmacologicamente

accettabili per fornire un prodotto finale come, ad esempio, un prodotto integratore, una composizione per dispositivo medico o una composizione farmaceutica. Il prodotto finale può essere in unità di dosaggio farmaceutiche come ad esempio granulato in bustina, stick, compressa o capsula.

5 Le compresse possono avere, ad esempio, forme diverse tra quelle note nel campo delle forme farmaceutiche, come ad esempio una forma cilindrica o sferoidale. Le compresse possono avere un peso compreso tra 100 mg e 2000 mg. Le compresse possono essere rivestite o filmate con uno o più strati di rivestimento o film in grado di passare attraverso la barriera gastrica, secondo i metodi e le apparecchiature note all'esperto del settore.

10 Le capsule in gel possono avere, ad esempio, un peso compreso da 200 mg a 1200 mg, una capsula rigida può avere un peso compreso da 500 mg a 1000 mg, mentre una compressa masticabile può avere un peso compreso da 500 mg e 2000 mg. Le capsule possono essere costituite da gelatina dura o gelatina morbida o gel morbido.

Preferibilmente, la composizione orale dell'invenzione è una composizione solida, come sopra descritto. Tuttavia, se desiderato o necessario, la composizione può essere formulata anche in
15 forma liquida, ad esempio, come sospensione in acqua, preferibilmente addizionata di un acido fisiologicamente accettabile, ad esempio acido citrico, e altre sostanze o eccipienti in grado di mantenere stabile la sospensione e accettabile per il soggetto che l'assume.

Le composizioni orali AC-1, AC-2 e AC-3 dell'invenzione possono contenere, come detto,
20 eccipienti e veicoli convenzionali fisiologicamente accettabili, come diluenti, agenti di carica, leganti, disaggreganti, sostanze atte a favorire lo scorrimento, lubrificanti, ecc. Esempi non limitativi di veicoli ed eccipienti adatti sono descritti in "Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 21° Ed., Lippincott, Williams & Wilkins". Le composizioni dell'invenzione possono ad esempio includere derivati della cellulosa, glucosio, lattosio, saccarosio, gelatina,
25 malto, riso, farina, gesso, gel di silice, stearato di sodio, mono-stearato di glicerolo, talco, cloruro di sodio, latte scremato in polvere, glicerolo, propilene, glicole, acqua, etanolo, e simili. La composizione può anche contenere reagenti tamponanti il pH e agenti bagnanti o emulsionanti, comunemente utilizzati nel settore.

Oltre ai componenti sopra descritti, se desiderato o necessario, le composizioni dell'invenzione
30 possono comprendere ulteriori componenti attivi, ad esempio componenti in grado di coadiuvare il principio attivo nello svolgimento della sua azione nell'organismo del soggetto trattato, come ad esempio vitamine.

Le composizioni orali AC-1, AC-2 e AC-3 secondo l'invenzione, in forma solida o liquida, sono per l'uso in terapia, in particolare per l'uso in terapia per trattare le condizioni di carenza di ferro totale o relativa, in particolare per l'uso nel trattamento di disturbi o malattie legate o derivate da carenza di ferro.

- 5 Le composizioni orali AC-1, AC-2 e AC-3 per uso orale, solide o liquide, secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione sopra descritte, sono utili in particolare nel trattamento e nella prevenzione di disturbi o malattie legate alla carenza di ferro in età pediatrica, adolescenti, atleti, uomini, donne, donne in gravidanza e anziani poiché prevengono e contrastano l'anemia e sono utili per aumentare i valori di emoglobina e ferritina. Dette composizioni sono idonee
- 10 alla somministrazione in un periodo compreso da 1 mese a 6 mesi, preferibilmente da 2 mesi a 4 mesi, in soggetti pediatrici, adolescenti, sportivi, atleti, uomini, donne, donne in gravidanza e anziani, ad una dose compresa da 5 mg a 50 mg di ferro (III)/giorno, preferibilmente compresa da 10 mg a 45 mg di ferro (III)/giorno, più preferibilmente compresa da 15 mg a 40 mg, ancor più preferibilmente compresa da 20 mg a 30 mg, ad esempio 25 mg, o 27 mg, o 29 mg, di ferro
- 15 (III)/giorno.

Forma anche oggetto dell'invenzione un integratore a base di ferro che comprende una delle composizioni orali AC-1, AC-2 e AC-3 dell'invenzione, eventualmente insieme ad altri componenti, ad esempio scelti tra minerali e/o vitamine, come ad esempio almeno una vitamina del gruppo B, C o D.

- 20 Forma anche oggetto dell'invenzione un metodo per il trattamento e/o la prevenzione di disturbi o malattie legate alla carenza di ferro, che comprende somministrare ad un soggetto in stato di necessità una composizione orale scelta tra le composizioni AC-1, AC-2 e AC-3 secondo l'invenzione.

- Le composizioni AC-1, AC-2 e AC-3 dell'invenzione comprendono il sale ferro (III) pirofosfato in una quantità in peso compresa da 10% a 90%, preferibilmente compresa da 25%
- 25 a 75%, più preferibilmente da 35% a 65%, ancor più preferibilmente da 40% a 55% in peso, rispetto al peso totale della composizione.

Secondo aspetto dell'invenzione – aspetto B

- 30 Come detto più sopra, molte composizioni contenenti ferro presentano difficoltà formulative e mostrano la tendenza a dare precipitati insolubili che ne ostacolano il dosaggio e l'uso. Oltre a ciò, sono spesso mal tollerate a livello gastrico ed inoltre hanno una pessima palatabilità.

Al fine di superare gli inconvenienti sopra riportati, la Richiedente ha condotto una prolungata attività di ricerca che ha portato allo sviluppo di alcune composizioni comprendenti ferro (III) pirofosfato e al deposito di due domande di brevetto internazionali WO2014/009806 e WO2015/033216. Tali domande (ed i relativi brevetti concessi) descrivono e rivendicano delle
5 composizioni comprendenti minerali, ed in particolare ferro (III) pirofosfato, insieme a sucresleri e lecitine, e sono disponibili in commercio con la denominazione commerciale di “Sideral[®]”.

Dette composizioni forniscono un profilo di assorbimento migliorato dei minerali, e del ferro in particolare, rispetto alle composizioni utilizzate in precedenza e presentano al contempo una
10 buona tollerabilità e stabilità organolettica.

L’intesa attività di ricerca della Richiedente non si è tuttavia fermata alle composizioni sopra riportate ma è proseguita con l’intento di migliorare ulteriormente le dette composizioni, in particolare sotto il profilo dell’assorbimento e della biodisponibilità del ferro.

Un altro scopo della presente invenzione è dunque quello di fornire una composizione orale
15 comprendente sali di ferro (III), che sia formulata e preparata in modo tale da presentare un assorbimento ed una biodisponibilità migliorati del ferro e sia così ancora più efficace.

Un ulteriore scopo dell’invenzione è fornire una composizione orale comprendente sali di ferro (III) che sia ben tollerata dall’organismo, così da poter essere somministrata anche a digiuno, a tutti i soggetti, incluse le donne in gravidanza, che abbia una buona palatabilità e sia stabile nel
20 tempo dal punto di vista chimico-fisico ed organolettico, ovvero che non presenti di alterazioni del colore, dell’odore, dell’aroma e del gusto nel tempo.

In un altro dei suoi aspetti, aspetto B1, l’invenzione ha per oggetto una miscela BM-1 che comprende o, alternativamente, consiste di:

- i) un sale di ferro (III) pirofosfato;
- 25 - almeno una lecitina;
- almeno un sucrestere; e
- iii) un sale di sodio pirofosfato, preferibilmente tetrasodio pirofosfato.

In un altro dei suoi aspetti, aspetto B2, l’invenzione ha per oggetto una miscela BM-2 che comprende o, alternativamente, consiste di:

- 30 - i) un sale di ferro (III) pirofosfato;
- almeno una lecitina;
- almeno un sucrestere;

- iii) un sale di sodio pirofosfato, preferibilmente tetrasodio pirofosfato; e
- ii) un sale di ferro (III)-sodio pirofosfato.

Preferibilmente, la miscela BM-1 o BM-2 della presente invenzione può comprendere, inoltre, un ulteriore componente scelto tra gli amidi vegetali. Preferibilmente, l'amido vegetale è, ad esempio, selezionato preferibilmente tra gli amidi di riso e/o amidi di mais e/o amidi di girasole e/o amido di soia, e loro miscele. Ad esempio, l'amido preferito è un amido di riso come un amido di riso nativo gelatinizzato o pregelatinizzato. Ad esempio, un amido di riso pregelatinizzato che può essere impiegato ha un CAS n.° 9005-25-8; EINECS 232-679-6 con un contenuto di umidità compreso da 10% a 20%, ad esempio circa 15%; una granulometria (distribuzione delle dimensioni delle particelle -*Particle size distribution*) D10 µm max. 20; D50 µm max. 75 e D90 µm max. 175. Un prodotto commerciale che soddisfa queste caratteristiche è Remyline AX-FG-P della società A.D.E.A. Srl.

Preferibilmente, un altro tipo di amido di riso pregelatinizzato utilizzabile nelle miscele BM-1 o BM-2 può avere le seguenti caratteristiche chimico-fisiche: umidità da 1% a 10%; contenuto di proteine da 0,1% a 1,5%; contenuto di ceneri da 0,1% a 1%; pH (soluzione al 10%) compreso da 5,5 a 7,5; densità 0,40-0,48 g/cm³; contenuto di amido da un minimo di 95% a 99% e di grassi da 0,01% a 0,1%.

Preferibilmente, l'amido vegetale gelatinizzato o pregelatinizzato è presente nelle miscele BM-1 e BM-2 in una quantità in peso compresa da 1% a 50%, preferibilmente da 10% a 40%, più preferibilmente da 15% a 35%, ancora più preferibilmente da 20% a 30% in peso, rispetto al peso totale delle composizioni BC-1 e BC-2.

Il ferro (III) pirofosfato, il ferro (III)-sodio pirofosfato e il sodio pirofosfato sono tutti sali o composti noti nella tecnica nota.

Preferibilmente, detto i) ferro (III) pirofosfato secondo l'invenzione è un sale idrato e, preferibilmente, ha una formula chimica, ad esempio, del tipo $[\text{Fe}_4(\text{P}_2\text{O}_7)_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}]$ (CAS RN. 10058-44-3, peso molecolare secco 745,22) e, preferibilmente, può avere ad esempio un contenuto di ferro compreso da 15% a 30%, preferibilmente da 18% a 24%, più preferibilmente compreso da 20% a 22% in peso, rispetto al peso totale della molecola.

Preferibilmente, detto ii) ferro (III)-sodio pirofosfato è un sale e, preferibilmente, ha una formula chimica, ad esempio, del tipo $\text{Fe(III)NaO}_7\text{P}_2$ (CAS RN. 10045-87-1).

Preferibilmente, detto iii) sodio o potassio pirofosfato è un sale e, preferibilmente, può essere sottoforma, ad esempio, di un tetrasodio pirofosfato avente una formula chimica, ad esempio,

del tipo $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$ (CAS RN. 1269628-79-6). Il tetrasodio pirofosfato, a temperatura e pressione ambiente (25°C e 1 atmosfera), si presenta come un solido incolore, inodore, solubile in acqua ed è codificato nella lista degli additivi alimentari come E450. Il tetrasodio pirofosfato viene di norma usato nell'industria alimentare.

- 5 Preferibilmente, detto i) sale ferro (III) pirofosfato secondo l'invenzione è presente nella miscela BM-1 o BM-2 in una quantità in peso compresa da 10% a 90%, preferibilmente compresa da 25% a 75%, più preferibilmente da 35% a 65%, ancor più preferibilmente da 40% a 55% in peso, rispetto al peso totale di detta miscela.

- 10 Preferibilmente, detto ii) sale ferro (III)-sodio pirofosfato secondo l'invenzione è presente nella miscela BM-1 o BM-2 in una quantità in peso compresa da 0,1% a 50%, preferibilmente da 1% a 35%, più preferibilmente da 5% a 30%, ancor più preferibilmente da 10% a 25% in peso, rispetto al peso totale di detta miscela.

- 15 Preferibilmente, detto iii) sale di sodio o potassio pirofosfato, preferibilmente sotto forma di tetrasodio fosfato, secondo l'invenzione è presente nella miscela BM-1 o BM-2 in una quantità in peso compresa da 0,1% a 50%, preferibilmente da 1% a 35%, più preferibilmente da 5% a 30%, ancor più preferibilmente da 10% a 25% in peso, rispetto al peso totale di detta miscela.

- 20 Il sale di sodio o potassio pirofosfato, preferibilmente sotto forma di tetrasodio fosfato, è presente nella composizione orale BC-1 o BC-2 della presente invenzione in una quantità in peso compresa da 0,1% a 50%, preferibilmente da 1% a 35%, più preferibilmente da 5% a 30%, ancor più preferibilmente da 10% a 25% in peso, ad esempio da 12% a 20%, ad esempio 14%, o 16%, o 18% rispetto al peso totale della composizione.

Il termine "lecitina" è noto alla tecnica ed è catalogato come l'additivo alimentare, ad esempio additivo alimentare E322, secondo la direttiva n. 95/2/CE del 20.2.95, pubblicata su O.J. n. L61 del 18.9.95.

- 25 La lecitina, per le sue proprietà chimico-fisiche, svolge principalmente una funzione emulsionante ed inoltre, essendo anche ricca di sostanze antiossidanti naturali, ha anche una funzione antiossidante secondaria.

- La Direttiva n. 2008/84/CE del 27 agosto 2008 (pubblicata sull'O.J. della Comunità europea n. L253 stabilisce i criteri di purezza che la lecitina deve presentare per poter essere considerata di qualità alimentare (E322): Insolubile in acetone (praticamente la parte attiva della lecitina): 60% minimo; Umidità: 2% massimo; Numero di acidità: 35 massimo; Numero di perossidi: 10 massimo; Insolubile in toluene (praticamente impurezze): 0,3% massimo.
- 30

Dal punto di vista chimico, è noto che la lecitina è una miscela di acido fosforico, colina, acidi grassi, glicerolo, glicolipidi, trigliceridi e fosfolipidi.

I fosfolipidi costituiscono i componenti principali delle lecitine; essi sono derivati dalla struttura dei trigliceridi, in cui un acido grasso è sostituito da un gruppo fosfato conferendo una carica negativa, e quindi polarità, alla molecola; tale molecola ha il nome generico di fosfatide. Una molecola organica più complessa, normalmente serina, colina, etanolamina, inositolo o un singolo atomo di idrogeno è legata al gruppo fosfato attraverso un legame estere, dando luogo, a un fosfolipide denominato rispettivamente, fosfatidilserina, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositolo o acido fosfatidico. In un senso più stretto, come lecitina si indica spesso la fosfatidilcolina.

I fosfolipidi sono caratterizzati da una testa polare idrosolubile, che si scioglie bene in acqua, mentre i due acidi grassi saturi rappresentano le due code apolari, non idrosolubili ma lipofile. Tali molecole sono denominate anfipatiche e quando in presenza di acqua e grassi, esse si dispongono tra le molecole del grasso e quelle dell'acqua emulsionandole. La lecitina è pertanto un emulsionante naturale.

La lecitina utilizzata secondo l'invenzione è una lecitina tal quale di quelle disponibili sul mercato, anche di grado *allergen-free*; preferibilmente può essere una lecitina non idrolizzata, ad esempio una lecitina in polvere. Preferibilmente, può essere utilizzata una lecitina scelta tra le lecitine di origine vegetale come, ad esempio, le lecitine di girasole e/o mais e/o soia e/o riso, e loro miscele.

Preferibilmente, la lecitina utilizzata secondo l'invenzione è una lecitina in polvere avente, ad esempio, un contenuto di acqua compreso da 0,5% a 10%, preferibilmente da 1,5% a 4,5%, più preferibilmente da 2% a 4%, ancora più preferibilmente da 2,5% a 3,5%. Preferibilmente, la lecitina utilizzata è una lecitina di girasole in polvere.

Preferibilmente, la lecitina di girasole o mais o soia o riso o loro miscele ha una quantità in peso di glucosio compresa da 20% a 60%, più preferibilmente da 30% a 50%, ad esempio circa 45% in peso.

Preferibilmente, una lecitina di girasole o mais o soia o riso o loro miscele utilizzabile nel contesto della presente invenzione può avere, ad esempio, la seguente composizione in peso (analisi chimico-fisica): lecitina di girasole o mais o soia da 20% a 80%, preferibilmente da 40% a 50%, carboidrati da 30% a 60%, preferibilmente da 40% a 50% (ad esempio circa 35%

o 45% o 55%), proteine dal 6% al 10%, ceneri da 3% a 8%, umidità da 2% a 5% e un agente di scorrimento da 0,5% a 1,5%.

Preferibilmente, un tipo di lecitina utilizzabile secondo la presente invenzione è una lecitina di girasole del tipo *spray dried* su sciroppo di glucosio (Evra®); questa lecitina viene venduta sotto forma di una composizione comprendente sciroppo di glucosio, lecitina di girasole, caseinato di sodio e tricalcio fosfato. Preferibilmente, un altro tipo di lecitina utilizzabile secondo la presente invenzione è una lecitina (*allergen-free*) di girasole del tipo *spray dried* su farina di riso (Evra®); questa lecitina viene venduta sotto forma di una composizione comprendente lecitina di girasole, tricalcio fosfato e farina di riso.

Preferibilmente, la lecitina è presente nella composizione orale della presente invenzione in una quantità in peso compresa da 0,1% a 10%, preferibilmente da 0,5% a 5%, più preferibilmente da 1% a 4%, ancor più preferibilmente da 1,5% a 3,5%, ad esempio 2%, o 2,5%, o 3% in peso, rispetto al peso totale della composizione.

Il termine “sucrestere” secondo l’invenzione è noto alla tecnica e designa un prodotto ottenuto per esterificazione o transesterificazione degli esteri metilici degli acidi grassi con carboidrati, generalmente saccarosio e altri polisaccaridi, per questo motivo è altresì definito come “esteri di saccarosio con acidi grassi” qui anche solo “esteri del saccarosio”. Le proprietà chimico-fisiche di questi esteri dipendono dal numero e dalla tipologia di acidi grassi esterificati.

Preferibilmente, secondo l’invenzione l’almeno un sucrestere è, ad esempio, un sucrestere del tipo E473. È noto che l’abbreviazione E473 indica che i sucresteri sono additivi alimentari autorizzati dalla legislazione dell’Unione Europea e disciplinati dal decreto ministeriale Italiano (M.D. 1996). Essi sono essenzialmente degli agenti emulsionanti e vengono aggiunti allo scopo di ottenere una migliore stabilizzazione tra una fase acquosa ed una fase grassa.

Preferibilmente, i sucresteri secondo l’invenzione sono ad esempio sucresteri del tipo E473 e sono usati nella composizione della presente invenzione aventi un valore di HLB di circa 14-18, vantaggiosamente un valore di HLB di circa 15 o 16, come emulsionanti, dove HLB indica “*Hydrophilic-Lipophilic Balance*”.

Preferibilmente, un sucrestere ad esempio del tipo E473 contiene da 50% a 80%, preferibilmente da 60% a 70% di mono-esteri, ottenuti mediante esterificazione con acidi grassi di origine vegetale (stearico e palmitico).

Preferibilmente, un tipo di sucrestere utilizzabile nel contesto della presente invenzione può avere, ad esempio, la seguente composizione in peso: un contenuto di esteri totale compreso da

80% a 95%; un contenuto di acidi grassi liberi (come acido oleico) da 0,1% a 10%, preferibilmente da 0,5% a 5%, più preferibilmente da 1,5% a 4%, ad esempio 2%, o 2,5%, o 3%, o 3,5%; un contenuto di saccarosio libero compreso da 0,5% a 5%; un contenuto di umidità compreso da 0,5% a 10%, preferibilmente da 1% a 5%, più preferibilmente da 2% a 4%; un
5 valore di acidità compreso da 1 mg a 10 mg KOH/g, preferibilmente da 2,5% 5 mg KOH/g. Secondo l'invenzione possono essere usati, ad esempio, esteri di saccarosio SP70 della società Sisterna BV, Olanda.

Preferibilmente, i sucresleri sono presenti nella composizione orale della presente invenzione in una quantità in peso compresa da 5% a 75%, preferibilmente da 10% a 60%, più
10 preferibilmente da 12% a 40%, ancora più preferibilmente da 15% a 30%, ad esempio da 16% a 18% in peso, rispetto al peso totale della composizione.

Forma oggetto della presente invenzione una miscela (BM-1 o BM-2) che comprende o, alternativamente, consiste di:

- i) un sale di ferro (III) pirofosfato;
- 15 - almeno una lecitina;
- almeno un sucrestere; e
- iii) un sale di sodio o potassio pirofosfato.

Preferibilmente, detta miscela comprende inoltre ii) un sale di ferro (III)-sodio pirofosfato; preferibilmente detto ii) un sale ferro (III)-sodio pirofosfato è presente in detta miscela in una
20 quantità in peso compresa da 0,1% a 50%, preferibilmente da 1% a 35%, più preferibilmente da 5% a 30%, ancor più preferibilmente da 10% a 25% in peso, rispetto al peso totale di detta miscela.

Preferibilmente, detta miscela comprende inoltre un amido, preferibilmente detto amido è un amido vegetale scelto dal gruppo comprendente o, alternativamente, consistente di amido di
25 riso, amido di mais, amido di girasole o amido di soia, più preferibilmente detto amido vegetale è un amido di riso pregelatinizzato.

Preferibilmente, detto amido è presente in detta miscela in una quantità in peso compresa da 1% a 50%, preferibilmente da 10% a 40%, più preferibilmente da 15% a 35%, ancora più preferibilmente da 20% a 30% in peso, rispetto al peso totale di detta miscela.

30 Preferibilmente, detto i) un sale ferro (III) pirofosfato è presente in detta miscela in una quantità in peso compresa da 10% a 90%, preferibilmente compresa da 25% a 75%, più preferibilmente

da 35% a 65%, ancor più preferibilmente da 40% a 55% in peso, rispetto al peso totale di detta miscela.

Preferibilmente, detta almeno una lecitina è una lecitina vegetale, preferibilmente detta lecitina vegetale è scelta dal gruppo comprendente o, alternativamente, consistente di una lecitina di girasole, mais, soia o riso; preferibilmente detta almeno una lecitina è presente in detta miscela in una quantità in peso compresa da 0,1% a 10%, preferibilmente da 0,5% a 5%, più preferibilmente da 1% a 4%, ancor più preferibilmente da 1,5% a 3,5% in peso, rispetto al peso totale di detta miscela.

Preferibilmente, detto almeno un sucrestere è presente in detta miscela in una quantità in peso compresa da 5% a 75%, preferibilmente da 10% a 60%, più preferibilmente da 12% a 40%, ancora più preferibilmente da 15% a 30% in peso, rispetto al peso totale di detta miscela.

Preferibilmente, detto iii) sale di sodio o potassio pirofosfato, preferibilmente sotto forma di tetrasodio pirofosfato, è presente in detta miscela in una quantità in peso compresa da 0,1% a 50%, preferibilmente da 1% a 35%, più preferibilmente da 5% a 30%, ancor più preferibilmente da 10% a 25% in peso, rispetto al peso totale di detta miscela.

Preferibilmente, detta miscela è per uso in terapia; preferibilmente detta miscela è per uso in un metodo di trattamento e/o prevenzione delle condizioni di carenza di ferro totale o relativa, in particolare per l'uso nel trattamento di disturbi o malattie legate o derivate da carenza di ferro. Forma oggetto della presente invenzione una composizione (BC-1 o BC-2) comprendente una miscela (BM-1 o BM-2) come sopra descritta e, opzionalmente, ad almeno un eccipiente e/o veicolo di grado farmaceutico o alimentare; preferibilmente detta composizione è in forma solida in unità di dosaggio orale.

L'invenzione ha anche per oggetto una composizione BC-1 che comprende o, alternativamente, consiste di una miscela BM-1, insieme ad almeno un eccipiente e/o veicolo di grado farmaceutico o alimentare.

L'invenzione ha anche per oggetto una composizione BC-2 che comprende o, alternativamente, consiste di una miscela BM-2, insieme ad almeno un eccipiente e/o veicolo di grado farmaceutico o alimentare.

Le composizioni BC-1 e BC-2 sono preparate per essere adatte alla somministrazione per via orale.

Le composizioni orali BC-1 e BC-2 secondo l'invenzione sono preferibilmente una composizione allo stato solido, formulata in unità di dosaggio. Per stato solido si intende che la

- composizione può esistere sotto forma di granuli o polveri. Le composizioni granulari o in polvere vengono quindi miscelate con additivi ed eccipienti farmacologicamente accettabili per fornire un prodotto finale come ad esempio un prodotto integratore, una composizione per dispositivo medico o una composizione farmaceutica. Il prodotto finale può essere in unità di
- 5 dosaggio farmaceutiche come ad esempio granulato in bustina, o stick, compressa o capsula. Le compresse possono avere ad esempio forme diverse tra quelle note nel campo delle forme farmaceutiche, come ad esempio una forma cilindrica o sferoidale. Le compresse possono avere ad esempio un peso compreso da 100 mg a 2000 mg. Le compresse possono essere rivestite o
- 10 filmate con uno o più strati di rivestimento o film in grado di passare attraverso la barriera gastrica, secondo i metodi e le apparecchiature note all'esperto del settore. Le capsule in gel possono avere ad esempio un peso di 200-1200 mg, una capsula rigida può avere un peso compreso da 500 mg a 1000 mg, mentre una compressa masticabile può avere un peso compreso da 500 mg a 2000 mg. Le capsule possono essere costituite da gelatina dura o gelatina morbida o gel morbido.
- 15 Preferibilmente la composizione orale dell'invenzione è una composizione solida, come sopra descritto. Tuttavia, se desiderato o necessario, la composizione può essere formulata anche in forma liquida, ad esempio, come sospensione in acqua, preferibilmente addizionata di un acido fisiologicamente accettabile, ad esempio acido citrico, e altre sostanze o eccipienti in grado di mantenere stabile la sospensione e accettabile per il soggetto che l'assume.
- 20 Le composizioni solide dell'invenzione possono contenere, come detto, eccipienti e veicoli convenzionali fisiologicamente accettabili, di grado farmaceutico o alimentare, come ad esempio diluenti, agenti di carica, leganti, disaggreganti, sostanze atte a favorire lo scorrimento, lubrificanti, ecc. Esempi non limitativi di veicoli ed eccipienti adatti sono descritti in "*Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21° Ed., Lippincott, Williams & Wilkins*".
- 25 Le composizioni dell'invenzione possono ad esempio includere anche derivati della cellulosa, glucosio, lattosio, saccarosio, gelatina, malto, riso, farina, gesso, gel di silice, stearato di sodio, mono-stearato di glicerolo, talco, cloruro di sodio, latte scremato in polvere, glicerolo, propilene, glicole, acqua, etanolo, e simili. La composizione può anche contenere ad esempio reagenti tamponanti il pH e agenti bagnanti o emulsionanti.
- 30 Oltre ai componenti sopra descritti, se desiderato o necessario, le composizioni BC-1 e BC-2 dell'invenzione possono anche preferibilmente comprendere ulteriori componenti attivi, ad

esempio componenti in grado di coadiuvare il principio attivo nello svolgimento della sua azione nell'organismo del soggetto trattato, come ad esempio vitamine.

Le composizioni orali BC-1 e BC-2 secondo l'invenzione sono per l'uso in terapia, in particolare nelle condizioni di carenza di ferro totale o relativa, in particolare per l'uso nel trattamento di
5 disturbi o malattie legate o derivate da carenza di ferro.

La composizione per uso orale, solida o liquida, secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione sopra descritte, è utile in terapia, in particolare in un metodo di trattamento e prevenzione di disturbi o malattie legate alla carenza di ferro in età pediatrica soggetti, adolescenti, atleti, uomini, donne, donne in gravidanza e anziani poiché previene e contrasta
10 l'anemia ed è utile per aumentare i valori di emoglobina e ferritina. Detta composizione è idonea per essere somministrata in un periodo compreso da 1 mese a 12 mesi, preferibilmente da 2 mesi a 6 mesi, in soggetti pediatrici, adolescenti, sportivi, atleti, uomini, donne, donne in gravidanza e anziani, ad una dose, ad esempio, compresa da 5 mg a 50 mg di ferro (III)/giorno, preferibilmente compresa da 10 mg a 45 mg di ferro (III)/giorno, più preferibilmente compresa
15 da 15 mg a 40 mg, ancor più preferibilmente compresa da 20 mg a 30 mg, ad esempio 25 mg, o 27 mg, o 29 mg, di ferro (III)/giorno.

Forma anche oggetto dell'invenzione un integratore a base di ferro che comprende una composizione BC-1 o BC-2 dell'invenzione, eventualmente insieme altri componenti, ad esempio scelti tra minerali e/o vitamine come, ad esempio, una o più vitamine appartenenti al
20 gruppo B, C e D.

Forma anche oggetto dell'invenzione un metodo per il trattamento e/o la prevenzione di disturbi o malattie legate alla carenza di ferro, che comprende somministrare ad un soggetto che lo necessita una composizione BC-1 o BC-2 secondo l'invenzione.

Le composizioni BC-1 e BC-2 dell'invenzione comprendono il sale ferro (III) pirofosfato in
25 una quantità in peso compresa da 10% a 90%, preferibilmente compresa da 25% a 75%, più preferibilmente da 35% a 65%, ancor più preferibilmente da 40% a 55% in peso, rispetto al peso totale della composizione.

La Richiedente ha sorprendentemente trovato che mettere a contatto sotto forma, ad esempio, di una combinazione o associazione, un sale di sodio o potassio pirofosfato, preferibilmente un
30 tetrasodio pirofosfato, con una composizione descritta WO2014/009806 e WO2015/033216 e commercializzate con la denominazione commerciale "Sideral[®]" aumenta l'assorbimento e la biodisponibilità del ferro somministrato nell'organismo. In particolare, la Richiedente ha

sorprendentemente trovato che una miscela meccanica o una miscela, preferibilmente ottenuta ad esempio per via meccanica, di un sale di sodio o potassio pirofosfato, preferibilmente un tetrasodio pirofosfato, con una composizione descritta WO2014/009806 e WO2015/033216, in modo del tutto inatteso, aumenta significativamente l'*up-take* del ferro, preferibilmente
5 attraverso l'aumento della ferritina.

Questo risultato sorprendente sarà descritto e dimostrato in dettaglio nella Sezione Sperimentale che segue.

Preferibilmente, detto iii) un sale di sodio o potassio pirofosfato, preferibilmente sotto forma di tetrasodio pirofosfato, è presente nella composizione orale BC-1 o BC-2 della presente
10 invenzione in una quantità in peso compresa da 0,1% a 50%, preferibilmente da 1% a 35%, più preferibilmente da 5% a 30%, ancor più preferibilmente da 10% a 25% in peso, ad esempio da 12% a 20%, ad esempio 14%, o 16%, o 18% rispetto al peso totale della composizione.

Preferibilmente, detto ii) un sale di ferro (III)-sodio pirofosfato è presente nella composizione orale BC-1 o BC-2 della presente invenzione in una quantità in peso compresa da 0,1% a 50%,
15 preferibilmente da 1% a 35%, più preferibilmente da 5% a 30%, ancor più preferibilmente da 10% a 25% in peso, ad esempio da 12% a 20%, ad esempio 14%, o 16%, o 18% rispetto al peso totale della composizione.

La composizione orale BC-1 oggetto della presente invenzione pertanto comprende o, alternativamente, consiste di ferro (III) pirofosfato, una lecitina, ad esempio una lecitina di
20 girasole, esteri di saccarosio o sucresleri, ad esempio E473, e un sale di sodio o potassio, preferibilmente sotto forma di tetrasodio pirofosfato, nelle quantità in peso percentuali sopra indicate.

La composizione orale BC-2 oggetto della presente invenzione pertanto comprende o, alternativamente, consiste di ferro (III) pirofosfato, una lecitina, ad esempio una lecitina di
25 girasole, esteri di saccarosio o sucresleri, ad esempio E473, e un sale di sodio o potassio, preferibilmente sotto forma di tetrasodio pirofosfato, nelle quantità in peso percentuali sopra indicate.

Come detto sopra, la composizione orale BC-1 o BC-2 della presente invenzione può comprendere anche altri componenti, eccipienti e veicoli convenzionali, fisiologicamente
30 accettabili.

Preferibilmente, la composizione per via orale BC-1 o BC-2 della presente invenzione può comprendere, inoltre, un ulteriore componente scelto tra gli amidi vegetali. Preferibilmente,

l'amido vegetale è, ad esempio, selezionato preferibilmente tra gli amidi di riso o amidi di mais o amidi di girasole. Ad esempio, l'amido preferito è un amido di riso come un amido di riso nativo gelatinizzato o pregelatinizzato. Ad esempio, un amido di riso pregelatinizzato che può essere impiegato ha un CAS n.° 9005-25-8; EINECS 232-679-6 con un contenuto di umidità
5 compreso da 10% a 20%, ad esempio circa 15%; una granulometria (distribuzione delle dimensioni delle particelle -*Particle size distribution*) D10 µm max. 20; D50 µm max. 75 e D90 µm max. 175. Un prodotto commerciale che soddisfa queste caratteristiche è Remyline AX-FG-P della società A.D.E.A. Srl.

Preferibilmente, un altro tipo di amido di riso pregelatinizzato utilizzabile nell'ambito della
10 presente invenzione può avere le seguenti caratteristiche chimico-fisiche: umidità da 1% a 10%; contenuto di proteine da 0,1% a 1,5%; contenuto di ceneri da 0,1% a 1%; pH (soluzione al 10%) compreso da 5,5 a 7,5; densità 0,40-0,48 g/cm³; contenuto di amido da un minimo di 95% a 99% e di grassi da 0,01% a 0,1%.

Preferibilmente, l'amido vegetale gelatinizzato o pregelatinizzato è presente nella composizione
15 solida BC-1 o BC-2 in una quantità in peso compresa da 1% a 50%, preferibilmente da 10% a 40%, più preferibilmente da 15% a 35%, ancora più preferibilmente da 20% a 30% in peso, rispetto al peso totale delle composizioni BC-1 e BC-2.

La composizione orale BC-1 oggetto della presente invenzione comprende o, alternativamente, consiste di sali di ferro (III), una lecitina, ad esempio una lecitina di girasole, esteri di
20 saccarosio o sucrestere, ad esempio E473, un amido, preferibilmente un amido vegetale come, ad esempio, un amido di riso, e un sale di sodio o potassio pirofosfato, preferibilmente sotto forma di tetrasodio pirofosfato, nelle quantità in peso percentuali sopra indicate.

La composizione orale BC-1, oggetto della presente invenzione comprende o, alternativamente, consiste di un sale di ferro (III) pirofosfato, una lecitina, ad esempio una lecitina di girasole,
25 esteri di saccarosio o sucrestere, ad esempio E473, un amido, preferibilmente un amido vegetale come, ad esempio, un amido di riso, e un sale di sodio o potassio pirofosfato, preferibilmente sotto forma di tetrasodio pirofosfato, nelle quantità in peso percentuali sopra indicate.

La composizione orale BC-2, oggetto della presente invenzione, comprende o, alternativamente, consiste di sali di ferro (III), una lecitina, ad esempio una lecitina di girasole,
30 esteri di saccarosio o sucrestere, ad esempio E473, un amido, preferibilmente un amido vegetale come, ad esempio, un amido di riso, e un sale di sodio o potassio pirofosfato, preferibilmente

sotto forma di tetrasodio pirofosfato e un ferro (III)-sodio pirofosfato, nelle quantità in peso percentuali sopra indicate.

La composizione orale BC-2, oggetto della presente invenzione, comprende o, alternativamente, consiste di un sale di ferro (III) pirofosfato, una lecitina, ad esempio una
5 lecitina di girasole, esteri di saccarosio o sucrestere, ad esempio E473, un amido, preferibilmente un amido vegetale come, ad esempio, un amido di riso, e un sale di sodio o potassio pirofosfato, preferibilmente sotto forma di tetrasodio pirofosfato e ferro (III)-sodio pirofosfato nelle quantità in peso percentuali sopra indicate.

Forma, inoltre, oggetto della presente invenzione un primo metodo per preparare una miscela
10 BM-1 o BM-2 che, una volta preparata, viene addizionata con eccipienti, diluenti o carrier fisiologicamente accettabili, a dare origine, rispettivamente, alla composizione orale BC-1 o BC-2 della presente invenzione.

Un primo metodo della presente invenzione è diretto alla preparazione di una miscela comprendente o, in alternativa, consistente di i) ferro (III) pirofosfato, una lecitina, ad esempio
15 una lecitina di girasole, esteri di saccarosio o sucrestere, ad esempio E473, un iii) sale di sodio o potassio pirofosfato, preferibilmente tetrasodio pirofosfato, opzionalmente un amido vegetale, preferibilmente un amido di riso, a dare origine alla miscela BM-1. Se a questa miscela BM-1 viene, eventualmente anche aggiunto un ii) ferro (III)-sodio pirofosfato, nelle quantità in peso percentuali sopra indicate, si ottiene la miscela BM-2.

20 Preferibilmente, detto i) ferro (III) pirofosfato allo stato solido, viene ad esempio messo a contatto con un iii) sale di sodio o potassio pirofosfato, preferibilmente sotto forma di tetrasodio pirofosfato, e/o ii) ferro (III)-sodio pirofosfato, nelle quantità in peso percentuali sopra indicate, mediante una miscelazione a dare una miscela risultante alla quale vengono aggiunti successivamente una lecitina vegetale, opzionalmente un amido, e/o un sucrestere.

25 Preferibilmente, la miscelazione viene condotta in un miscelatore munito di mezzi di agitazione e mescolamento noto nel settore. Preferibilmente, sono previste delle fasi di setacciatura, con appositi setacci o setacciatori, allo scopo di rendere la miscela solida in polvere in lavorazione più uniforme e costante. Alcuni ulteriori dettagli di detto primo metodo dell'invenzione sono riportati nella Sezione Sperimentale della presente invenzione.

30 Detto i) ferro (III) pirofosfato, la lecitina, il sucrestere, il iii) sodio o potassio pirofosfato (ad esempio tetrasodio pirofosfato), l'amido e, eventualmente, il ii) ferro (III)-sodio pirofosfato

usati nel metodo di preparazione della presente invenzione hanno le caratteristiche e proprietà sopra definite.

L'amido vegetale, ad esempio sotto forma di amido vegetale gelatinizzato o pregelatinizzato, è fluido e scorrevole e consente di essere dosato con precisione senza causare errori o variazioni di peso. Inoltre, si distribuisce in modo più uniforme ed omogeneo all'interno della miscela durante la fase di miscelazione. Infine, l'amido vegetale migliora la biodisponibilità del catione ferro, in quanto il composto ottenuto si scioglie meglio a temperature comprese da 15 a 30°C (pressione 1 atmosfera), preferibilmente da 20 a 25°C, ancor più preferibilmente da 18 a 23°C.

Al termine di detto primo metodo di preparazione, si ottiene una miscela BM-1 (e una composizione solida per uso orale BC-1) della presente invenzione, che comprende o, in alternativa, consiste di i) un ferro (III) pirofosfato, una lecitina vegetale, esteri di saccarosio o sucrestere, un iii) sale di sodio o potassio pirofosfato, come il tetrasodio pirofosfato, e opzionalmente un amido, ed eventualmente un ii) ferro (III)-sodio pirofosfato nella miscela BM-2 (e nella composizione BC-2) nelle quantità in peso percentuali sopra indicate.

Preferibilmente, mediante detto primo metodo di preparazione si ottiene una miscela BM-1 (e una composizione solida per uso orale BC-1) della presente invenzione, che comprende o, in alternativa, consiste di i) un ferro (III) pirofosfato, una lecitina vegetale, ad esempio una lecitina di mais o soia o girasole E322, esteri di saccarosio o sucrestere, ad esempio del tipo E473, iii) un sale di sodio o potassio pirofosfato (ad esempio un tetrasodio pirofosfato) e, opzionalmente, un amido (ad esempio un amido di riso), nelle quantità in peso percentuali sopra indicate.

Preferibilmente, mediante detto primo metodo di preparazione si ottiene una miscela BM-2 (e una composizione solida per uso orale BC-2) della presente invenzione, che comprende o, in alternativa, consiste di i) un ferro (III) pirofosfato, una lecitina vegetale, ad esempio una lecitina di mais o soia o girasole E322, esteri di saccarosio o sucrestere, ad esempio E473, iii) un sale di sodio o potassio pirofosfato (ad esempio un ad esempio un tetrasodio pirofosfato) un ii) un ferro (III)-sodio pirofosfato e, opzionalmente, un amido (ad esempio un amido di riso) nelle quantità in peso percentuali sopra indicate.

Preferibilmente, per migliorare ulteriormente la biodisponibilità del catione ferro, è utile ridurre la quantità in peso di lecitina da utilizzare nel processo per preparare la composizione solida della presente invenzione quanto più possibile.

Inoltre, è stato riscontrato che per potenziare ulteriormente la biodisponibilità del catione ferro, è preferibile utilizzare una specifica quantità in peso di esteri di saccarosio o sucrestere in associazione con una ridotta quantità in peso di lecitina.

Preferibilmente, il rapporto in peso dell'estere di saccarosio o sucrestere rispetto alla lecitina è compreso da 60:1 a 10:1, preferibilmente da 50:1 a 20:1, più preferibilmente da 45:1 a 30:1, ad esempio da 40:1 a 35:1. In una forma di realizzazione, detto rapporto è compreso da 45:1 a 35:1.

Preferibilmente, la lecitina è presente nella miscela BM-1 o BM-2 in una quantità in peso compresa da 0,01% a 10%, preferibilmente da 0,05% a 5%, più preferibilmente da 0,1% a 3,5%, ancor più preferibilmente da 0,5% a 2%, ad esempio da 0,8 % a 1,5%, ad esempio 0,9%, o 1%, o 1,1%, o 1,2%, o 1,3%, o 1,4% in peso, rispetto al peso della miscela.

Detto metodo della presente invenzione consente di creare un rivestimento o incapsulamento attorno al ferro (III) in modo da migliorare la stabilità e la biodisponibilità del catione (III) grazie alla presenza del sale di sodio o potassio pirofosfato e/o ferro (III)-sodio pirofosfato. In pratica, detto metodo prevede la formazione di agglomerati o granuli comprendenti il ferro (III) pirofosfato e il sale di sodio o potassio pirofosfato e/o ferro (III)-sodio pirofosfato in presenza della lecitina, degli esteri di saccarosio o sucresteri e, opzionalmente, un amido.

Gli esteri di saccarosio o sucresteri e la lecitina agiscono favorendo l'assorbimento del sale e, di conseguenza, del catione di ferro contenuto in detto sale. La miscela con lecitina e amido dà luogo alla formazione di agglomerati "chimerici" in grado di proteggere e schermare dall'acido gastrico il catione ferro contenuto nel sale pirofosfato.

Il tempo di lavorazione, ad esempio miscelazione e setacciatura, è compreso da 5 a 90 minuti, preferibilmente da 10 e 60, più preferibilmente da 20 a 40 minuti.

La composizione orale ottenuta con il metodo della presente invenzione può avere una distribuzione granulometrica del tipo D10 di circa 1,8 μm , D50 di circa 20,5 μm e D90 di circa 108 μm .

La composizione solida della presente invenzione ha un contenuto di ferro (III) compreso da 30 mg/g a 180 mg/g, preferibilmente da 60 mg/g a 120 mg/g, più preferibilmente da 90 e 110 mg/g.

La composizione orale BC-1 o BC-2 secondo l'invenzione è per l'uso in terapia, in particolare nelle condizioni di carenza di ferro totale o relativa, in particolare per l'uso nel trattamento di disturbi o malattie legate o derivate da carenza di ferro.

La composizione orale BC-1 o BC-2 della presente invenzione comprende ferro facilmente assorbibile e biodisponibile in modo efficace, ed in grado di aumentare la ferritina. Inoltre, la composizione orale BC-1 o BC-2 si è dimostrata ben tollerata dall'organismo. La composizione può essere somministrata, anche a digiuno, a tutte le categorie di pazienti, incluse le donne in gravidanza. La composizione orale BC-1 o BC-2 presenta una buona appetibilità e si è dimostrata stabile nel tempo dal punto di vista chimico-fisico ed organolettico ovvero non si sono osservate variazioni di colore, odore, sapore e/o gusto.

Le composizioni BC-1 e BC-2 secondo l'invenzione sono una composizione allo stato solido, formulata in unità di dosaggio. Per stato solido si intende che la composizione può esistere sotto forma di granuli, microgranuli o polveri o scaglie. Le composizioni granulari o microgranulari o in polvere vengono quindi miscelate con additivi ed eccipienti farmacologicamente accettabili di grado farmaceutico o alimentare per fornire un prodotto finale come ad esempio un prodotto integratore, una composizione per dispositivo medico reg. EU 745/2017 o una composizione farmaceutica. Il prodotto finale può essere in unità di dosaggio farmaceutiche come, ad esempio, granulato in bustina, compressa o capsula.

Le compresse possono avere forme diverse tra quelle note nel campo delle forme farmaceutiche, come ad esempio una forma cilindrica o sferoidale. Le compresse possono avere un peso compreso da 100 a 2000 mg. Le compresse possono essere rivestite o filmate con uno o più strati di rivestimento o film in grado di passare attraverso la barriera gastrica, secondo i metodi noti.

Le capsule in gel possono avere, ad esempio, un peso compreso da 200 mg a 1200 mg, una capsula rigida può avere un peso compreso da 500 a 1000 mg, mentre una compressa masticabile può avere un peso compreso da 500 a 2000 mg. Le capsule possono essere costituite da gelatina dura o gelatina morbida o gel morbido.

Ogni unità di dosaggio è compresa da 5 mg a 50 mg di ferro (III)/giorno, preferibilmente compresa da 10 mg a 45 mg di ferro (III)/giorno, più preferibilmente compresa da 15 mg a 40 mg, ancor più preferibilmente compresa da 20 mg a 30 mg, ad esempio 25 mg, o 27 mg, o 29 mg, di ferro (III)/giorno.

Come detto, preferibilmente la composizione orale BC-1 o BC-2 dell'invenzione è una composizione solida, come sopra descritto. Tuttavia, se desiderato o necessario, la composizione può essere formulata in forma liquida, ad esempio per sospensione in acqua, preferibilmente addizionata di un acido fisiologicamente accettabile, ad esempio acido citrico.

Le composizioni solide dell'invenzione possono contenere, come detto, eccipienti e veicoli convenzionali fisiologicamente accettabili, come diluenti, agenti di carica, leganti, disaggreganti, sostanze atte a favorire lo scorrimento, lubrificanti, ecc. Esempi non limitativi di veicoli ed eccipienti adatti sono descritti in "*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*,
5 *21° Ed., Lippincott, Williams & Wilkins*". Le composizioni dell'invenzione possono, ad esempio, contenere derivati della cellulosa, glucosio, lattosio, saccarosio, gelatina, malto, riso, farina, gesso, gel di silice, stearato di sodio, monostearato di glicerolo, talco, cloruro di sodio, latte scremato in polvere, glicerolo, propilene, glicole, acqua, etanolo, e simili. La composizione può anche contenere reagenti tamponanti il pH e agenti bagnanti o emulsionanti.

10 Degli eccipienti preferiti includono l'idrossipropil metil cellulosa e i sali di magnesio degli acidi grassi.

Oltre ai componenti sopra descritti, se desiderato o necessario, le composizioni BC-1 e BC-2 dell'invenzione possono comprendere ulteriori componenti attivi, ad esempio componenti in grado di coadiuvare il principio attivo nello svolgimento della sua azione nell'organismo del
15 soggetto trattato, come ad esempio vitamine.

Forma altresì oggetto dell'invenzione una composizione orale liquida comprendente o, in alternativa, costituita una composizione BC-1 o BC-2 secondo l'invenzione, acqua e acido citrico.

La composizione per uso orale BC-1 o BC-2, solida o liquida, secondo una qualsiasi delle forme
20 di realizzazione sopra descritte, è utile in terapia, in particolare nel trattamento e nella prevenzione di disturbi o malattie legate alla carenza di ferro in età pediatrica soggetti, adolescenti, atleti, uomini, donne, donne in gravidanza e anziani poiché previene e contrasta l'anemia ed è utile per aumentare i valori di emoglobina e ferritina. Detta composizione BC-1 o BC-2 è idonea alla somministrazione in un periodo compreso da 1 a 5 mesi, preferibilmente
25 da 2 a 4 mesi, in soggetti pediatrici, adolescenti, atleti, uomini, donne, donne in gravidanza e anziani, ad una dose compresa tra 10 e 40 mg di ferro (III)/giorno, preferibilmente da 14 a 30 mg di ferro (III)/giorno, ancor più preferibilmente 28 mg di ferro (III)/giorno.

Le composizioni BC-1 e BC-2 possono essere somministrate durante tutto il periodo di gravidanza, in particolare a partire dalla 12a settimana, fino a 6 settimane dopo il parto (post-
30 partum). La dose raccomandata di ferro (III) è compresa tra 10 e 40 mg/die, preferibilmente tra 14 e 30 mg/die, vantaggiosamente 28 mg/die.

Terzo aspetto dell'invenzione – aspetto C

In un altro dei suoi aspetti, aspetto C1, l'invenzione ha per oggetto una miscela CM-1 che consiste di:

- i) un sale di ferro (III) pirofosfato;
- almeno una lecitina;
- almeno una gomma arabica (o gomma di acacia); e
- iii) un sale di sodio o potassio pirofosfato, preferibilmente tetrasodio pirofosfato.

In un altro dei suoi aspetti, aspetto C2, l'invenzione ha per oggetto una miscela CM-2 che consiste di:

- i) un sale di ferro (III) pirofosfato;
- almeno una lecitina;
- almeno una gomma arabica (o gomma di acacia);
- iii) un sale di sodio pirofosfato, preferibilmente tetrasodio pirofosfato; e
- ii) un sale di ferro (III)-sodio pirofosfato.

Preferibilmente, la miscela CM-1 o CM-2 della presente invenzione può comprendere, inoltre, un ulteriore componente scelto tra gli amidi vegetali. Preferibilmente, l'amido vegetale è, ad esempio, selezionato preferibilmente tra gli amidi di riso o amidi di mais o amidi di girasole o amido di soia, o loro miscele. Ad esempio, l'amido preferito è un amido di riso come un amido di riso nativo gelatinizzato o pregelatinizzato. Ad esempio, un amido di riso pregelatinizzato che può essere impiegato ha un CAS n.° 9005-25-8; EINECS 232-679-6 con un contenuto di umidità compreso da 10% a 20%, ad esempio circa 15%; una granulometria (distribuzione delle dimensioni delle particelle -*Particle size distribution*) D10 µm max. 20; D50 µm max. 75 e D90 µm max. 175. Un prodotto commerciale che soddisfa queste caratteristiche è Remyline AX-FG-P della società A.D.E.A. Srl.

Preferibilmente, un altro tipo di amido di riso pregelatinizzato utilizzabile nelle miscele CM-1 o CM-2 può avere le seguenti caratteristiche chimico-fisiche: umidità da 1% a 10%; contenuto di proteine da 0,1% a 1,5%; contenuto di ceneri da 0,1% a 1%; pH (soluzione al 10%) compreso da 5,5 a 7,5; densità 0,40-0,48 g/cm³; contenuto di amido da un minimo di 95% a 99% e di grassi da 0,01% a 0,1%.

Preferibilmente, l'amido vegetale gelatinizzato o pregelatinizzato è presente nelle miscele CM-1 e CM-2 in una quantità in peso compresa da 1% a 50%, preferibilmente da 10% a 40%, più preferibilmente da 15% a 35%, ancora più preferibilmente da 20% a 30% in peso, rispetto al peso totale delle composizioni CC-1 e CC-2.

- 5 Il ferro (III) pirofosfato, il ferro (III)-sodio pirofosfato e il sodio pirofosfato sono tutti sali o composti noti nella tecnica nota.

Preferibilmente, detta gomma arabica o gomma di acacia è presente in detta miscela CM-1 o CM-2 in una quantità in peso compresa da 5% a 45%, preferibilmente da 10% a 40%, più preferibilmente da 15% a 35%, ancora più preferibilmente da 20% a 30% in peso, rispetto al
10 peso totale di detta miscela.

Il ferro (III) pirofosfato, il ferro (III)-sodio pirofosfato e il sodio pirofosfato sono tutti sali o composti noti nella tecnica nota e, a temperatura di 25°C, si presentano tutti in forma solida, ad esempio, come polvere o granuli.

- Preferibilmente, detto i) ferro (III) pirofosfato secondo l'invenzione è un sale idrato e, preferibilmente, ha una formula chimica, ad esempio, del tipo $[\text{Fe}_4(\text{P}_2\text{O}_7)_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}]$ (CAS RN. 10058-44-3, peso molecolare secco 745,22) e, preferibilmente, può avere un contenuto di ferro compreso dal 18% al 24%, ancor più preferibilmente compreso dal 20% al 22% in peso, rispetto al peso totale della molecola.
15

- Preferibilmente, detto ii) ferro (III)-sodio pirofosfato è un sale e, preferibilmente, ha una formula chimica, ad esempio, del tipo $\text{Fe(III)NaO}_7\text{P}_2$ (CAS RN. 10045-87-1).
20

- Preferibilmente, detto iii) sodio pirofosfato è un sale e, preferibilmente, può essere sottoforma, ad esempio, di un tetrasodio pirofosfato avente una formula chimica, ad esempio, del tipo $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$ (CAS RN. 1269628-79-6) ad esempio in forma anidra, semi idrata o idrata o comunque con un numero di molecole di acqua noto all'esperto del settore. Il tetrasodio pirofosfato, a
25 temperatura e pressione ambiente di 25°C e 1 atmosfera, si presenta come un solido incolore, inodore, solubile in acqua ed è codificato nella lista degli additivi alimentari come E450. Il tetrasodio pirofosfato viene di norma usato nell'industria alimentare.

- Preferibilmente, detto i) sale ferro (III) pirofosfato secondo l'invenzione è presente nella miscela CM-1 o CM-2 in una quantità in peso compresa da 10% a 90%, preferibilmente
30 compresa da 25% a 75%, più preferibilmente da 35% a 65%, ancor più preferibilmente da 40% a 55% in peso, rispetto al peso totale di detta miscela.

Preferibilmente, detto ii) sale ferro (III)-sodio pirofosfato secondo l'invenzione è presente nella miscela CM-1 o CM-2 in una quantità in peso compresa da 0,1% a 50%, preferibilmente da 1% a 35%, più preferibilmente da 5% a 30%, ancor più preferibilmente da 10% a 25% in peso, rispetto al peso totale di detta miscela.

- 5 Preferibilmente, detto iii) sale di sodio o potassio pirofosfato, preferibilmente sotto forma di tetrasodio fosfato, secondo l'invenzione è presente nella miscela CM-1 o CM-2 in una quantità in peso compresa da 0,1% a 50%, preferibilmente da 1% a 35%, più preferibilmente da 5% a 30%, ancor più preferibilmente da 10% a 25% in peso, rispetto al peso totale di detta miscela.

Il termine "lecitina" è noto alla tecnica ed è catalogato come l'additivo alimentare E322 secondo la direttiva n. 95/2/CE del 20.2.95, pubblicata su O.J. n. L61 del 18.9.95.

La lecitina, per le sue proprietà chimico-fisiche, svolge principalmente una funzione emulsionante ed inoltre, essendo anche ricca di sostanze antiossidanti naturali, ha anche una funzione antiossidante secondaria.

- La Direttiva n. 2008/84/CE del 27 agosto 2008 (pubblicata sull'O.J. della Comunità europea n. L253 stabilisce i criteri di purezza che la lecitina deve presentare per poter essere considerata di qualità alimentare (E322): Insolubile in acetone (praticamente la parte attiva della lecitina): 60% minimo; Umidità: 2% massimo; Numero di acidità: 35 massimo; Numero di perossidi: 10 massimo; Insolubile in toluene (praticamente impurezze): 0,3% massimo.

Dal punto di vista chimico, la lecitina è una miscela di acido fosforico, colina, acidi grassi, glicerolo, glicolipidi, trigliceridi e fosfolipidi.

- I fosfolipidi costituiscono i componenti principali delle lecitine; essi sono derivati dalla struttura dei trigliceridi, in cui un acido grasso è sostituito da un gruppo fosfato conferendo una carica negativa, e quindi polarità, alla molecola; tale molecola ha il nome generico di fosfatide. Una molecola organica più complessa, normalmente serina, colina, etanolamina, inositolo o un singolo atomo di idrogeno è legata al gruppo fosfato attraverso un legame estere, dando luogo, a un fosfolipide denominato rispettivamente, fosfatidilserina, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositolo o acido fosfatidico. In un senso più stretto, come lecitina si indica spesso la fosfatidilcolina.

- I fosfolipidi sono caratterizzati da una testa polare idrosolubile, che si scioglie bene in acqua, mentre i due acidi grassi saturi rappresentano le due code apolari, non idrosolubili ma lipofile. Tali molecole sono denominate anfipatiche e quando in presenza di acqua e grassi, esse si

dispongono tra le molecole del grasso e quelle dell'acqua emulsionandole. La lecitina è pertanto un emulsionante naturale.

La lecitina utilizzata secondo l'invenzione è una lecitina non idrolizzata, in polvere, ed è preferibilmente scelta tra lecitina di girasole e/o mais e/o soia e/o mais e/o riso, o loro miscele.

- 5 La lecitina utilizzata secondo l'invenzione è una lecitina in polvere avente un contenuto di acqua compreso da 1,5% a 4,5%, preferibilmente da 2 a 4%, ancora più preferibilmente da 2,5% a 3,5%. Preferibilmente, la lecitina utilizzata è una lecitina di girasole in polvere.

In una forma di realizzazione, la lecitina di girasole ha una quantità di glucosio compresa da 20% a 60%, preferibilmente da 30% a 50%, ad esempio circa 45% in peso.

- 10 Una lecitina di girasole utilizzabile nel contesto della presente invenzione può avere la seguente composizione in peso (analisi chimico-fisica): lecitina di girasole da 40% a 50%, carboidrati da 40% a 50% (ad esempio circa 42%), proteine dal 6% al 10%, ceneri da 3% a 8%, umidità da 2% a 5% e un agente di scorrimento da 0,5% a 1,5%.

- 15 La lecitina è presente nella composizione orale della presente invenzione in una quantità in peso compresa da 0,1% a 10%, preferibilmente da 0,5% a 5%, più preferibilmente da 1% a 4%, ancor più preferibilmente da 1,5% a 3,5% in peso, rispetto al peso totale della composizione.

Il termine "gomma arabica" è noto alla tecnica e designa una gomma naturale nota anche come gomma di acacia, perché estratta da due specie di acacia, *Acacia senegal* e *Acacia seyal*.

- 20 La gomma arabica è commercialmente disponibile e, nel contesto della presente invenzione, può ad esempio essere utilizzata una gomma derivata da *Acacia senegal* del tipo E414.

Preferibilmente, può essere utilizzata ad esempio una gomma arabica (acacia) del tipo E414 che si presenta come una polvere bianca ed ha un CAS n.° 9000-01-5 e EINECS n.° 232-519-5, un peso molecolare medio di circa 350000, una viscosità di circa 60-130 mPas (sol. 25%) ed è in pratica insolubile in etanolo (96%).

- 25 Forma oggetto della presente invenzione una miscela (CM-1 o CM-2) che comprende o, alternativamente, consiste di:

- i) un sale di ferro (III) pirofosfato;
- almeno una lecitina;
- almeno una gomma arabica o gomma di acacia; e
- 30 - iii) un sale di sodio o potassio pirofosfato.

Preferibilmente, detta miscela comprende inoltre ii) un sale di ferro (III)-sodio pirofosfato; preferibilmente detto ii) un sale ferro (III)-sodio pirofosfato è presente in detta miscela in una

quantità in peso compresa da 0,1% a 50%, preferibilmente da 1% a 35%, più preferibilmente da 5% a 30%, ancor più preferibilmente da 10% a 25% in peso, rispetto al peso totale di detta miscela.

5 Preferibilmente, detta miscela comprende inoltre un amido, preferibilmente detto amido è un amido vegetale scelto dal gruppo comprendente o, alternativamente, consistente di amido di riso, amido di mais, amido di girasole o amido di soia, più preferibilmente detto amido vegetale è un amido di riso pregelatinizzato.

10 Preferibilmente, detto amido è presente in detta miscela in una quantità in peso compresa da 1% a 50%, preferibilmente da 10% a 40%, più preferibilmente da 15% a 35%, ancora più preferibilmente da 20% a 30% in peso, rispetto al peso totale di detta miscela.

Preferibilmente, detto i) un sale ferro (III) pirofosfato è presente in detta miscela in una quantità in peso compresa da 10% a 90%, preferibilmente compresa da 25% a 75%, più preferibilmente da 35% a 65%, ancor più preferibilmente da 40% a 55% in peso, rispetto al peso totale di detta miscela.

15 Preferibilmente, detta almeno una lecitina è una lecitina vegetale, preferibilmente detta lecitina vegetale è scelta dal gruppo comprendente o, alternativamente, consistente di una lecitina di girasole, mais, soia o riso; preferibilmente detta almeno una lecitina è presente in detta miscela in una quantità in peso compresa da 0,1% a 10%, preferibilmente da 0,5% a 5%, più preferibilmente da 1% a 4%, ancor più preferibilmente da 1,5% a 3,5% in peso, rispetto al peso
20 totale di detta miscela.

Preferibilmente, detta gomma arabica o gomma di acacia è presente in detta miscela in una quantità in peso compresa da 5% a 45%, preferibilmente da 10% a 40%, più preferibilmente da 15% a 35%, ancora più preferibilmente da 20% a 30% in peso, rispetto al peso totale di detta
25 miscela.

Preferibilmente, detto iii) sale di sodio o potassio pirofosfato, preferibilmente sotto forma di tetrasodio pirofosfato, è presente in detta miscela in una quantità in peso compresa da 0,1% a 50%, preferibilmente da 1% a 35%, più preferibilmente da 5% a 30%, ancor più preferibilmente da 10% a 25% in peso, rispetto al peso totale di detta miscela.

30 Preferibilmente, detta miscela è per uso in terapia; preferibilmente detta miscela è per uso in un metodo di trattamento e/o prevenzione delle condizioni di carenza di ferro totale o relativa, in particolare per l'uso nel trattamento di disturbi o malattie legate o derivate da carenza di ferro.

Forma oggetto della presente invenzione una composizione (CC-1 o CC-2) comprendente una miscela (CM-1 o CM-2) come sopra descritto e, opzionalmente, ad almeno un eccipiente e/o veicolo di grado farmaceutico o alimentare; preferibilmente detta composizione è in forma solida in unità di dosaggio orale.

- 5 L'invenzione ha anche per oggetto una composizione CC-1 che comprende, o in subordine consiste nella miscela CM-1, insieme ad almeno un eccipiente e/o veicolo di grado farmaceutico o alimentare.

- L'invenzione ha anche per oggetto una composizione CC-2 che comprende, o in subordine consiste nella miscela CM-2, insieme ad almeno un eccipiente e/o veicolo di grado farmaceutico
10 o alimentare.

Le composizioni CC-1 e CC-2 sono adatte alla somministrazione orale.

Le composizioni orali CC-1 e CC-2 secondo l'invenzione sono per l'uso in condizioni di carenza di ferro totale o relativa, in particolare per l'uso nel trattamento di disturbi o malattie legate o derivate da carenza di ferro.

- 15 Le composizioni orali CC-1 e CC-2 della presente invenzione preferibilmente non contengono un estere di un acido grasso diglicerolo ("*diglycerol fatty acid ester*").

- Le composizioni orali CC-1 e CC-2 secondo l'invenzione sono preferibilmente una composizione allo stato solido, formulata in unità di dosaggio. Per stato solido si intende che la composizione può esistere sotto forma di granuli o polveri. Le composizioni granulari o in
20 polvere vengono quindi miscelate con additivi ed eccipienti farmacologicamente accettabili per fornire un prodotto finale come ad esempio un prodotto integratore, un dispositivo medico o una composizione farmaceutica. Il prodotto finale può essere in unità di dosaggio farmaceutiche come ad esempio granulato in bustina, compressa o capsula.

- Le compresse possono avere forme diverse tra quelle note nel campo delle forme farmaceutiche, come ad esempio una forma cilindrica o sferoidale. Le compresse possono avere un peso
25 compreso tra 100 e 2000 mg. Le compresse possono essere rivestite o filmate con uno o più strati di rivestimento o film in grado di passare attraverso la barriera gastrica, secondo i metodi noti.

- Le capsule in gel possono ad esempio avere un peso di 200-1200 mg, una capsula rigida può
30 avere un peso compreso tra 500 e 1000 mg, mentre una compressa masticabile può avere un peso compreso tra 500 e 2000 mg. Le capsule possono essere costituite da gelatina dura o gelatina morbida o gel morbido.

Preferibilmente la composizione orale dell'invenzione è una composizione solida, come sopra descritto. Tuttavia, se desiderato o necessario, la composizione può essere formulata in forma liquida, ad esempio come sospensione in acqua, preferibilmente addizionata di un acido fisiologicamente accettabile, ad esempio acido citrico.

- 5 Le composizioni solide dell'invenzione possono contenere, come detto, eccipienti e veicoli convenzionali fisiologicamente accettabili, come diluenti, agenti di carica, leganti, disaggreganti, sostanze atte a favorire lo scorrimento, lubrificanti, ecc. Esempi non limitativi di veicoli ed eccipienti adatti sono descritti in "*Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21° Ed., Lippincott, Williams & Wilkins*". Le composizioni dell'invenzione possono ad esempio
- 10 includere derivati della cellulosa, glucosio, lattosio, saccarosio, gelatina, malto, riso, farina, gesso, gel di silice, stearato di sodio, monostearato di glicerolo, talco, cloruro di sodio, latte scremato in polvere, glicerolo, propilene, glicole, acqua, etanolo, e simili. La composizione può anche contenere reagenti tamponanti il pH e agenti bagnanti o emulsionanti.

- Oltre ai componenti sopra descritti, se desiderato o necessario, le composizioni dell'invenzione
- 15 possono comprendere ulteriori componenti attivi, ad esempio componenti in grado di coadiuvare il principio attivo nello svolgimento della sua azione nell'organismo del soggetto trattato, come ad esempio vitamine.

- La composizione per uso orale, solida o liquida, secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione sopra descritte, è utile nel trattamento e nella prevenzione di disturbi o malattie
- 20 legate alla carenza di ferro in età pediatrica soggetti, adolescenti, atleti, uomini, donne, donne in gravidanza e anziani poiché previene e contrasta l'anemia ed è utile per aumentare i valori di emoglobina e ferritina. Detta composizione è idonea alla somministrazione in un periodo compreso da 1 a 5 mesi, preferibilmente da 2 a 4 mesi, in soggetti pediatrici, adolescenti, atleti, uomini, donne, donne in gravidanza e anziani, ad una dose compresa tra 10 e 40 mg di ferro
- 25 (III)/giorno, preferibilmente da 14 a 30 mg di ferro (III)/giorno, ancor più preferibilmente 28 mg di ferro (III)/giorno.

- Forma anche oggetto dell'invenzione un integratore a base di ferro che comprende una composizione CC-1 o CC-2 dell'invenzione, eventualmente insieme ad altri componenti, ad esempio minerali e/o vitamine.

- 30 Forma anche oggetto dell'invenzione un metodo per il trattamento e/o la prevenzione di disturbi o malattie legate alla carenza di ferro, che comprende somministrare ad un soggetto che lo necessita una composizione CC-1 o CC-2 secondo l'invenzione.

Le composizioni CC-1 e CC-2 dell'invenzione comprendono ferro (III) pirofosfato in una quantità compresa da 30 a 70%, preferibilmente da 35 a 55%, ancor più preferibilmente da 40 a 50% in peso, rispetto al peso totale della composizione.

La Richiedente ha sorprendentemente trovato che l'aggiunta di un sale di sodio o potassio pirofosfato, ad esempio un tetrasodio pirofosfato, alle composizioni descritte in WO2014/009806 e WO2015/033216 e commercializzate con la denominazione commerciale "Sideral[®]" in modo del tutto inatteso, aumenta significativamente l'*up-take* del ferro attraverso l'aumento della ferritina.

Questo risultato sorprendente sarà descritto e dimostrato in dettaglio nella Sezione Sperimentale che segue.

Il sodio pirofosfato è presente preferibilmente come tetrasodio pirofosfato ed è presente, nella composizione orale CC-1 o CC-2 della presente invenzione, in una quantità compresa da 0,1 a 30%, preferibilmente da 1 a 20%, ancora più preferibilmente da 12 a 16% in peso, rispetto al peso totale della composizione.

La composizione orale CC-1 della presente invenzione pertanto comprende o, alternativamente, consiste di ferro (III) pirofosfato, una lecitina ad esempio una lecitina del tipo E322, almeno una gomma arabica (o gomma di acacia) e sodio pirofosfato, preferibilmente tetrasodio pirofosfato, nelle quantità in peso percentuali sopra indicate.

La composizione orale CC-2 della presente invenzione pertanto comprende o, alternativamente, consiste di ferro (III) pirofosfato, una lecitina ad esempio una lecitina del tipo E322, almeno una gomma arabica (o gomma di acacia), sodio pirofosfato, preferibilmente tetrasodio pirofosfato e ferro (III)-sodio pirofosfato, nelle quantità in peso percentuali sopra indicate.

Come detto, la composizione orale CC-1 o CC-2 della presente invenzione può comprendere anche altri componenti, eccipienti e veicoli convenzionali, fisiologicamente accettabili.

Preferibilmente, la composizione orale CC-1 o CC-2 della presente invenzione può comprendere inoltre un ulteriore componente scelto tra gli amidi vegetali.

L'amido vegetale è preferibilmente selezionato da amidi di riso o amidi di mais. Preferibilmente, l'amido è amido di riso; più preferibilmente, l'amido di riso è un amido di riso nativo gelatinizzato o pregelatinizzato.

Un amido di riso pregelatinizzato utilizzabile nell'ambito della presente invenzione può avere le seguenti caratteristiche chimico-fisiche: umidità non superiore al 7%; contenuto di proteine non superiore all'1%; contenuto di ceneri non superiore all'1%; pH (soluzione al 10%) compreso

tra 5,5 e 7,5; densità 0,40-0,48 g/cm³; contenuto di amido minimo al 97% e di grassi non superiore a 0,1%. Ad esempio, è possibile utilizzare un amido di riso pregelatinizzato.

L'amido vegetale gelatinizzato o pregelatinizzato è presente nella composizione solida in una quantità compresa da 10 a 40%, preferibilmente da 15 a 35%, ancora più preferibilmente da 20 a 30% in peso, rispetto al peso totale delle composizioni CC-1 e CC-2.

La composizione orale CC-1 della presente invenzione comprende o, in alternativa, è costituita da sali di ferro (III), una lecitina ad esempio una lecitina del tipo E322, almeno una gomma arabica (o una gomma di acacia), sodio pirofosfato preferibilmente tetrasodio pirofosfato e, preferibilmente, un amido vegetale, nelle quantità in peso percentuali sopra indicate.

La composizione orale CC-2 della presente invenzione comprende o, in alternativa, è costituita da sali di ferro (III), una lecitina ad esempio una lecitina del tipo E322, almeno una gomma arabica (o una gomma di acacia), sodio pirofosfato preferibilmente tetrasodio pirofosfato, ferro (III)-sodio pirofosfato e, preferibilmente un amido vegetale, nelle quantità in peso percentuali sopra indicate.

Forma inoltre oggetto della presente invenzione un primo metodo per preparare una composizione orale CC-1 o CC-2 della presente invenzione.

Un primo metodo della presente invenzione è diretto alla preparazione di una composizione orale comprendente o, in alternativa, costituita da ferro (III) pirofosfato, una lecitina di girasole, gomma arabica, tetrasodio pirofosfato, un amido vegetale, preferibilmente amido di riso pregelatinizzato, ed eventualmente ferro (III)-sodio pirofosfato, nelle quantità in peso percentuali sopra indicate.

Detto primo metodo della presente invenzione comprende o, in alternativa, consiste in una serie di fasi di lavorazione attraverso le quali il ferro (III) pirofosfato viene rivestito o avvolto o incapsulato con detta lecitina e/o detta gomma arabica e/o detto amido vegetale.

Preferibilmente, il ferro (III) pirofosfato allo stato solido, viene messo a contatto nell'ordine con detta gomma arabica, poi con detta lecitina, poi con detto tetrasodio pirofosfato e infine con detto amido vegetale.

Il ferro (III) pirofosfato, la lecitina, la gomma arabica, il tetrasodio pirofosfato, eventualmente il ferro (III)-sodio pirofosfato e l'amido usati nel metodo dell'invenzione hanno le caratteristiche e proprietà sopra definite.

L'amido in forma di amido gelatinizzato o pregelatinizzato presenta il vantaggio di essere più fluido e scorrevole e consente di essere dosato con precisione senza causare errori o variazioni

di peso. Inoltre, si distribuisce in modo più uniforme ed omogeneo. Infine, l'amido pregelatinizzato migliora la biodisponibilità del catione ferro, in quanto il composto ottenuto si scioglie meglio a temperature comprese da 15 a 30°C (pressione 1 atmosfera), preferibilmente da 20 a 25°C, ancor più preferibilmente da 18 a 23°C.

5 Al termine di detto primo metodo di preparazione, si ottiene una composizione orale CC-1 o CC-2 della presente invenzione, che comprende o, in alternativa, è costituita da ferro (III) pirofosfato, una lecitina di girasole, gomma arabica, tetrasodio pirofosfato, eventualmente ferro (III)-sodio pirofosfato (CC-2) e un amido di riso pregelatinizzato, nelle quantità in peso percentuali sopra indicate.

10 In particolare, mediante detto primo metodo di preparazione si ottiene una composizione solida CC-1 o CC-2 della presente invenzione, che comprende o, in alternativa, è costituita da ferro (III) pirofosfato, una lecitina di girasole E322, gomma arabica, tetrasodio pirofosfato, eventualmente ferro (III)-sodio pirofosfato (CC-2) e un amido di riso pregelatinizzato, nelle quantità in peso percentuali sopra indicate

15 La Richiedente ha riscontrato che per migliorare ulteriormente l'assorbimento del catione ferro, è utile ridurre la quantità in peso di lecitina da utilizzare nel processo per preparare la composizione solida della presente invenzione quanto più possibile.

Inoltre, la Richiedente ha riscontrato che per potenziare ulteriormente l'assorbimento del catione ferro, è importante utilizzare una specifica quantità in peso di gomma arabica in
20 associazione con una ridotta quantità in peso di lecitina.

Vantaggiosamente, il rapporto in peso della gomma arabica rispetto alla lecitina è compreso tra 40:1 e 10:1. In una forma di realizzazione detto rapporto è compreso tra 35:1 e 15:1; in ogni caso la lecitina è presente nella composizione in una quantità in peso compresa da 0,01% a 10%, preferibilmente da 0,1% a 5%, più preferibilmente da 0,5% a 2,5%, ancor più
25 preferibilmente da 0,8 % a 1,2%.

Dei dettagli del primo metodo dell'invenzione sono riportati nella Sezione Sperimentale della presente invenzione.

Forma altresì oggetto della presente invenzione un secondo metodo per preparare una composizione orale CC-1 o CC-2 della presente invenzione.

30 Un secondo metodo della presente invenzione è diretto alla preparazione di una composizione solida CC-1 o CC-2 comprendente o, in alternativa, costituita da un sale di ferro, gomma

arabica, una lecitina, tetrasodio pirofosfato, eventualmente ferro (III)-sodio pirofosfato (CC-2) e un amido gelatinizzato o pregelatinizzato.

Detto secondo metodo della presente invenzione comprende o, in alternativa, consiste in una tecnologia sviluppata per creare un rivestimento o incapsulamento attorno al ferro in modo da
5 migliorare la stabilità e la biodisponibilità del catione.

In pratica, detto secondo metodo prevede la formazione di agglomerati o granuli comprendenti il ferro (III) pirofosfato, la gomma arabica, la lecitina, il tetrasodio pirofosfato, eventualmente il ferro (III)-sodio pirofosfato e un amido gelatinizzato o pregelatinizzato. Tutti questi componenti hanno le caratteristiche sopra riportate.

10 La gomma arabica e la lecitina agiscono favorendo l'assorbimento del sale e, di conseguenza, del catione di ferro contenuto in detto sale. La miscela con lecitina e amido dà luogo alla formazione di agglomerati "chimerici" in grado di proteggere e schermare dall'acido gastrico il catione ferro contenuto nel sale pirofosfato.

Il tempo di lavorazione è compreso tra 1 e 60 minuti, preferibilmente tra 10 e 50, ancora più
15 preferibilmente tra 20 e 40 minuti.

La composizione orale ottenuta con i metodi della presente invenzione ha una granulometria (che è intesa come granulometria media misurata dalle apparecchiature e dalle tecniche disponibili) del tipo D50 di circa 20,5 μm (μm micrometro, 10⁻⁶ metri); ad esempio può avere una distribuzione granulometrica del tipo D10 di circa 1,8 μm , D50 di circa 20,5 μm e D90 di
20 circa 108 μm .

La composizione solida della presente invenzione ha un contenuto di ferro (III) compreso tra 60 mg/g e 140 mg/g, preferibilmente tra 80 mg/g e 120 mg/g, ancora più preferibilmente tra 90 e 110 mg/g.

La composizione orale CC-1 o CC-2 secondo l'invenzione è per l'uso in condizioni di carenza
25 di ferro totale o relativa, in particolare per l'uso nel trattamento di disturbi o malattie legate o derivate da carenza di ferro.

La composizione orale CC-1 o CC-2 della presente invenzione comprende ferro facilmente assorbibile e biodisponibile in modo efficace, ed in grado di aumentare la ferritina. Inoltre, la composizione orale CC-1 o CC-2 si è dimostrata ben tollerata dall'organismo. La composizione
30 può essere somministrata, anche a digiuno, a tutte le categorie di pazienti, incluse le donne in gravidanza. La composizione orale CC-1 o CC-2 presenta una buona appetibilità e si è

dimostrata stabile nel tempo dal punto di vista chimico-fisico ed organolettico ovvero non si sono osservate variazioni di colore, odore, sapore e/o gusto.

Le composizioni CC-1 e CC-2 secondo l'invenzione sono una composizione allo stato solido, formulata in unità di dosaggio. Per stato solido si intende che la composizione può esistere sotto
5 forma di granuli o polveri. Le composizioni granulari o in polvere vengono quindi miscelate con additivi ed eccipienti farmacologicamente accettabili per fornire un prodotto finale come ad esempio un prodotto integratore, un dispositivo medico o una composizione farmaceutica. Il prodotto finale può essere in unità di dosaggio farmaceutiche come ad esempio granulato in bustina, compressa o capsula.

10 Le compresse possono avere forme diverse tra quelle note nel campo delle forme farmaceutiche, come ad esempio una forma cilindrica o sferoidale. Le compresse possono avere un peso compreso tra 200 e 2000 mg. Le compresse possono essere rivestite o filmate con uno o più strati di rivestimento o film in grado di passare attraverso la barriera gastrica, secondo i metodi noti.

15 Le capsule in gel possono ad esempio avere un peso di 500 mg, una capsula rigida può avere un peso compreso tra 800 e 1000 mg, mentre una compressa masticabile può avere un peso compreso tra 1000 e 2000 mg. Le capsule possono essere costituite da gelatina dura o gelatina morbida o gel morbido.

Ogni unità di dosaggio comprende da 5 a 50 mg di ferro (III), preferibilmente da 10 a 40 mg.

20 Preferibilmente la composizione orale CC-1 o CC-2 dell'invenzione è una composizione solida, come sopra descritto. Tuttavia, se desiderato o necessario, la composizione può essere formulata in forma liquida, ad esempio per sospensione in acqua, preferibilmente addizionata di un acido fisiologicamente accettabile, ad esempio acido citrico.

Le composizioni solide dell'invenzione possono contenere, come detto, eccipienti e veicoli
25 convenzionali fisiologicamente accettabili, come diluenti, agenti di carica, leganti, disaggreganti, sostanze atte a favorire lo scorrimento, lubrificanti, ecc... Esempi non limitativi di veicoli ed eccipienti adatti sono descritti in "Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21° Ed., Lippincott, Williams & Wilkins". Le composizioni dell'invenzione possono ad esempio includere derivati della cellulosa, glucosio, lattosio, saccarosio, gelatina,
30 malto, riso, farina, gesso, gel di silice, stearato di sodio, monostearato di glicerolo, talco, cloruro di sodio, latte scremato in polvere, glicerolo, propilene, glicole, acqua, etanolo, e simili. La composizione può anche contenere reagenti tamponanti il pH e agenti bagnanti o emulsionanti.

Degli eccipienti preferiti includono l'idrossipropil metil cellulosa e i sali di magnesio degli acidi grassi.

Oltre ai componenti sopra descritti, se desiderato o necessario, Le composizioni CC-1 e CC-2 dell'invenzione possono comprendere ulteriori componenti attivi, ad esempio componenti in grado di coadiuvare il principio attivo nello svolgimento della sua azione nell'organismo del soggetto trattato, come ad esempio vitamine.

Forma altresì oggetto dell'invenzione una composizione orale liquida comprendente o, in alternativa, costituita una composizione CC-1 o CC-2 secondo l'invenzione, acqua e acido citrico.

La composizione per uso orale CC-1 o CC-2, solida o liquida, secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione sopra descritte, è utile nel trattamento e nella prevenzione di disturbi o malattie legate alla carenza di ferro in età pediatrica soggetti, adolescenti, atleti, uomini, donne, donne in gravidanza e anziani poiché previene e contrasta l'anemia ed è utile per aumentare i valori di emoglobina e ferritina. Detta composizione CC-1 o CC-2 è idonea alla somministrazione in un periodo compreso da 1 a 5 mesi, preferibilmente da 2 a 4 mesi, in soggetti pediatrici, adolescenti, atleti, uomini, donne, donne in gravidanza e anziani, ad una dose compresa tra 10 e 40 mg di ferro (III)/giorno, preferibilmente da 14 a 30 mg di ferro (III)/giorno, ancor più preferibilmente 28 mg di ferro (III)/giorno.

Le composizioni CC-1 e CC-2 possono essere somministrate durante tutto il periodo di gravidanza, in particolare a partire dalla 12a settimana, fino a 6 settimane dopo il parto (post-partum). La dose raccomandata di ferro (III) è compresa tra 10 e 40 mg/die, preferibilmente tra 14 e 30 mg/die, vantaggiosamente 28 mg/die.

Forma anche oggetto dell'invenzione un integratore a base di ferro che comprende una composizione CC-1 o CC-2 dell'invenzione, eventualmente insieme ad altri componenti, ad esempio minerali e/o vitamine.

Forma anche oggetto dell'invenzione un metodo per il trattamento e/o la prevenzione di disturbi o malattie legate alla carenza di ferro, che comprende somministrare ad un soggetto che lo necessita una composizione CC-1 o CC-2 secondo l'invenzione.

La Richiedente ha condotto numerosi studi sperimentali e ha potuto osservare che le miscele e le composizioni dell'invenzione, presentano delle performance migliorate rispetto alle composizioni commercialmente disponibili e persino rispetto alle composizioni commercializzate con la denominazione commerciale "Sideral®".

Dei dettagli dei saggi condotti e dei risultati ottenuti sono riportati nella Sezione Sperimentale che segue, che illustra delle forme rappresentative dell'invenzione in modi non limitativo.

Le forme di realizzazione della presente invenzione sono qui di seguito riportate.

5 BREVE DESCRIZIONE DELLE FIGURE

La Figura 1 mostra uno schema del saggio di permeazione statica.

La Figura 2 mostra i risultati del confronto nei test di solubilità di Ferro solfato, Ferro (III) pirofosfato, Sideral r.m. (prodotto commerciale contenente ferro (III) pirofosfato, lecitina, sucrestere e amido), Sideral NaPP (Sideral r.m. addizionato di tetrasodio pirofosfato secondo l'invenzione – Esempio 1).

La Figura 3 mostra i risultati del confronto nel test digestione gastrica simulata di Sideral r.m. (prodotto commerciale contenente ferro (III) pirofosfato, lecitina, sucrestere e amido), Sideral NaPP (Sideral r.m. addizionato di tetrasodio pirofosfato secondo l'invenzione – Esempio 1).

La Figura 4 mostra i risultati del confronto nel test di accumulo di ferritina (Sideral_L ABS = composizione dell'Esempio 1 dell'invenzione con Lecitina ABS LecySpray; Sideral_NaPP_L AF NVH = composizione dell'Esempio 1 dell'invenzione con Lecitina L AF NVH; Sideral Liquido_NaPP_L AF NVH = composizione dell'Esempio 2 con Lecitina L AF NVH).

La Figura 5 mostra i risultati del confronto nei test di permeabilità apparente e dell'accumulo di ferritina di Sideral con due diverse lecitine (L063 e LAFNVH) rispetto allo stesso Sideral addizionato di tetrasodio pirofosfato

La Figura 6 mostra i risultati del confronto nei test di permeabilità apparente e dell'accumulo di ferritina di *Sideral-like* (composizione contenente gomma arabica invece che sucrestere CM1/CC1 e CM2/CC2) con due diverse lecitine (L063 e LAFNVH) rispetto allo stesso *Sideral-like* addizionato di tetrasodio pirofosfato.

SEZIONE SPERIMENTALE

Esempio 1

Preparazione di una composizione del primo aspetto dell'invenzione.

Ingrediente	Quantità in grammi per 100g
Ferro (III) pirofosfato DRPL Superfine	44,76 g
Sucrestere	17,14 g

Sodio pirofosfato	14 g
Lecitina AF NVH o Lecitina 063	0,58 g
Amido di riso	23,52 g
Totale	100 g

Tabella 1

Protocollo di miscelazione

Preparazione di 300 g di prototipo seguendo la relativa Master Formula con miscelatore

5 NOVINOX per 100 g di prodotto finito.

1) Aggiungere le seguenti componenti:

FERRO (III) PIROFOSFATO

+

SUCRESTERE

10 +

LECITINA

+

SODIO PIROFOSFATO

2) Miscelare 30 minuti 8,7 rpm rotazione oraria

15 3) Aggiungere: amido di riso

4) Miscelare 30 minuti, 8,7 rpm rotazione oraria

5) Setacciare automaticamente per circa 10 minuti

6) Miscelare 30 minuti, 8,7 rpm rotazione oraria

7) Misurare la resa a fine processo

20 Esempio 2

Composizione del primo aspetto dell'invenzione in forma liquida

Ingrediente	Quantità g/2 ml
Composizione dell'Esempio 1	7,16 g
Acido citrico	4,00 g
Acqua	1,984 ml

Tabella 2

Esempio 3

Preparazione di una composizione del terzo aspetto dell'invenzione, come nell'Esempio 1

Ingrediente	Quantità in grammi per 100g
Ferro (III) pirofosfato DRPL Superfine	44,76 g
Gomma arabica	17,14 g
Sodio pirofosfato	14 g
Lecitina AF NVH o Lecitina 063	0,58 g
Amido di riso	23,52 g
Totale	100 g

Tabella 3

5 Esempio 4Saggio di permeazione statica – Sistema Transwell

PROTOCOLLO SPERIMENTALE

Materiale

Cellule: Caco-2 (HTB-37™), ATCC.

- 10 Inserto: TC insert, per piastre a 12 pozzetti, PET, trasparente, dimensioni pori: 0.4 µm, Sarstedt.

Piastra: 12 pozzetti.

Terreno completo: Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM - ridotto contenuto di glucosio,

- 15 con 1000 mg/L glucosio, e sodio bicarbonato, senza L-glutamine e rosso fenolo, liquido, sterile-filtrato, adatto per colture di cellule) (87%), L-Glutammina in soluzione 200 mM (2%), MEM Soluzione di aminoacidi non essenziale (100×) (1 %), siero fetale di bovino (10%).

Terreno completo senza FBS: Dulbecco's Modified Eagle's Medium ((DMEM - ridotto contenuto di glucosio,

- 20 con 1000 mg/L glucosio, e sodio bicarbonato, senza L-glutamina e rosso fenolo, liquido, sterile-filtrato, adatto per colture di cellule) (87%), L-Glutammina in soluzione 200 mM (2%), MEM Soluzione di aminoacidic non-essenziali (100×) (1 %).

DMEM: Dulbecco's Modified Eagle's Medium con indicatore di pH rosso fenolo (DMEM - con 1000 mg/L glucosio, e sodio bicarbonato, senza L-glutammina e rosso fenolo, liquido, sterile-filtrato, adatto per colture cellulari).

CelLyticTM MT: Mammalian Tissue Lysis/Extraction Reagent, Sigma Aldrich.

- 5 MTT 1 mg/mL: bromuro di 3,2,5-difeniltetrazolio, saggio colorimetrico standard per la misurazione dell'attività degli enzimi che riducono l'MTT a formazano, conferendo alla sostanza un colore blu/violaceo. Questa colorazione indica la vitalità cellulare.

Alcol Acido: 19 parti 2 propanolo: 1 parte HCl 2M.

- 10 TEER: Trans-Epithelial Electrical Resistance, misurazione dell'integrità e della forza della barriera intestinale a confluenza del monostrato cellulare.

Trattamenti: Ferro (III) pirofosfato, Sideral r.m., Composizione dell'Esempio 1 (Sideral NaPP), Bianco.

Surnatanti dei digeriti gastro-intestinale simulato.

15 Proliferazione cellulare:

- Alloggiare 12 inserti 0.4 µm in una piastra 12 well. Replicare per 2 piastre.
- Piastrare nel compartimento Apicale 1mL di cellule Caco-2 in terreno completo alla densità di 0,5 x 10⁵ cellule per ciascun inserto. Le cellule devono essere piastrate a passaggi superiori a 25.
- 20 - Aggiungere 1,5 mL di terreno completo nel compartimento basale.
- Mantenere le cellule in incubatore a 37°C con 5% di CO₂.
- Cambiare il terreno a giorni alterni per 21 giorni.
- Al giorno 21 le cellule sono pronte per la sperimentazione.

25 Digestione gastro-intestinale simulata:

Applicare il protocollo di digestione gastro-intestinale simulata ai seguenti campioni: Bianco (B), Ferro (III) pirofosfato (FeP), Sideral r.m. (SID), Sideral con sodio pirofosfato (SID NaPP). Compartimento orale: 3,5 mL di una soluzione acquosa 2 mg/mL di ferro elemento (3,5 mL di acqua per il bianco) sono mantenuti a 37°C per 5 min sotto agitazione.

- 30 Compartimento gastrico: aggiungere 6,5 mL di FGS (Fluidi gastrici simulati: 0.2 g NaCl in 100 mL di acqua portato a pH 1,2 con HCl concentrato). Mantenere la soluzione a 37°C sotto agitazione per 2 h.

Compartimento Intestinale: 10mL di digerito gastrico vengono addizionati ad 1 mL di NaHCO₃ 1M e 4 mL di FIS (Fluido intestinale simulato: 0.68 g KH₂PO₄ anidro in 100 mL H₂O pH 7,5 con NaOH 1M). Mantenere la soluzione a 37°C sotto agitazione per 2 h.

Al completamento della digestione gastro-intestinale simulata, centrifugare i campioni 8000 rpm per 5 min e prelevare il surnatante. Quantificare il surnatante con lo strumento ICP-OES.

Sperimentazione

Preparazione trattamenti: diluire il surnatante dei digeriti gastro-intestinali con terreno completo senza FBS alla concentrazione finale di 1 µg/mL.

1. Spostare gli inserti in una piastra 12 well pulita e togliere il terreno dal compartimento apicale. Sono necessarie 2 piastre complete di 24 inserti per esperimento.
2. Lavare le cellule con 500 µL di PBS per 2 volte.
3. Aggiungere 400 µL di trattamento nel compartimento apicale e 1600 µL di terreno completo senza FBS nel compartimento basale.
4. Misurare la TEER per i 24 inserti al T₀, ovvero immediatamente dopo il trattamento.
5. Attendere 3 h di trattamento in incubatore a 37°C.
6. Al completamento delle 3 h di trattamento misurare la TEER per tutti e 24 gli inserti e successivamente prelevare Apicale e Basale.
7. Lavare le cellule con 500 µL di PBS per 2 volte per entrambe le piastre
8. Alla piastra 1 (12 inserti) aggiungere 400 uL di CelLyticTM MT e mettere in agitazione per 10 min.
9. Al termine dei 10 min, prelevare il CelLyticTM MT da ciascun inserto e centrifugare a 8000 rpm per 5 min. Prelevare il surnatante e conservare il pellet cellulare.

Dalla piastra 1 ottenere apicale, basale, pellet, surnatante cellulare di ciascun inserto. dalla piastra 2 ottenere apicale e basale.

10. Per la valutazione dell'integrità di barriera, parametro aggiuntivo alla TEER, nella piastra 2 aggiungere 400 uL di DMEM con indicatore rosso fenolo nel compartimento apicale di ciascun inserto. Aggiungere 1600 uL di terreno completo senza FBS nel compartimento basale. Attendere 1 h in incubatore a 37°C. Lo stesso procedimento viene applicato a un inserto in triplicato che non ha subito il trattamento (Controllo positivo) e un inserto vuoto in triplicato senza cellule (Controllo negativo).

11. Dopo 1 h prelevare il basale e analizzare la colorazione allo spettrofotometro alla lunghezza d'onda di 479 nm. Il risultato viene comparato con il controllo positivo e negativo.
12. Togliere l'apicale e lavare le cellule con 500 µl di PBS per 2 volte.
- 5 13. Aggiungere 400 µL MTT nel compartimento apicale e 1600 µL di terreno completo senza FBS nel compartimento basale. Attendere 2h in incubatore a 37°C.
14. Al termine delle 2 h togliere il liquido dai due compartimenti e aggiungere 400 µL nel compartimento Apicale e 1600 µL nel compartimento basale di alcool acido. Attendere 24h in incubatore a 37°C.
- 10 15. Al termine delle 24 h leggere allo spettrofotometro la colorazione ottenuta alla lunghezza d'onda di 570 e 650 nm e compararlo al controllo positivo (vitalità cellule su inserto che non hanno ricevuto il trattamento).

Attraverso la piastra 2 si ottiene il valore di integrità della monostrato cellulare e la sua vitalità. da associare ai valori di TEER al T0 e al T3h.

- 15 La Figura 1 mostra uno schema del sistema di permeazione statica. I risultati del saggio sono mostrati nelle Figure 2 e 3.

Dai risultati mostrati nelle Figure, si comprende che la composizione secondo uno qualsiasi degli aspetti dell'invenzione mostra una migliorata biodisponibilità del ferro ivi contenuto e un sorprendente aumento della ferritina. Per questi motivi la composizione secondo uno qualsiasi degli aspetti dell'invenzione rappresenta un notevole progresso tecnico rispetto alle composizioni a base di ferro note.

RIVENDICAZIONI

1. Una miscela che comprende o, alternativamente, consiste di:

- i) un sale di ferro (III) pirofosfato;

- almeno una lecitina;

5 - almeno un sucrestere; e

- iii) un sale di sodio o potassio pirofosfato.

2. La miscela secondo la rivendicazione 1, in cui detta miscela comprende inoltre ii) un sale di ferro (III)-sodio pirofosfato; preferibilmente detto ii) un sale ferro (III)-sodio pirofosfato è presente in detta miscela in una quantità in peso compresa da 0,1% a 50%, preferibilmente da 10% a 35%, più preferibilmente da 5% a 30%, ancor più preferibilmente da 10% a 25% in peso, rispetto al peso totale di detta miscela.

3. La miscela secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui detta miscela comprende inoltre un amido, preferibilmente detto amido è un amido vegetale scelto dal gruppo comprendente o, alternativamente, consistente di amido di riso, amido di mais, amido di girasole o amido di soia, più preferibilmente detto amido vegetale è un amido di riso pregelatinizzato.

4. La miscela secondo la rivendicazione 3, in cui detto amido è presente in detta miscela in una quantità in peso compresa da 1% a 50%, preferibilmente da 10% a 40%, più preferibilmente da 15% a 35%, ancora più preferibilmente da 20% a 30% in peso, rispetto al peso totale di detta miscela.

5. La miscela secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-4, in cui detto i) un sale ferro (III) pirofosfato è presente in detta miscela in una quantità in peso compresa da 10% a 90%, preferibilmente compresa da 25% a 75%, più preferibilmente da 35% a 65%, ancor più preferibilmente da 40% a 55% in peso, rispetto al peso totale di detta miscela.

6. La miscela secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-6, in cui detta almeno una lecitina è una lecitina vegetale, preferibilmente detta lecitina vegetale è scelta dal gruppo comprendente o, alternativamente, consistente di una lecitina di girasole, mais, soia o riso; preferibilmente detta almeno una lecitina è presente in detta miscela in una quantità in peso compresa da 0,1% a 10%, preferibilmente da 0,5% a 5%, più preferibilmente da 1% a 4%, ancor più preferibilmente da 1,5% a 3,5% in peso, rispetto al peso totale di detta miscela.

7. La miscela secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-6, in cui detto almeno un sucrestere è presente in detta miscela in una quantità in peso compresa da 5% a 75%, preferibilmente da

10% a 60%, più preferibilmente da 12% a 40%, ancora più preferibilmente da 15% a 30% in peso, rispetto al peso totale di detta miscela.

8. La miscela secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-7, in cui detto iii) sale di sodio o potassio pirofosfato, preferibilmente sotto forma di tetrasodio pirofosfato, è presente in detta
5 miscela in una quantità in peso compresa da 0,1% a 50%, preferibilmente da 1% a 35%, più preferibilmente da 5% a 30%, ancor più preferibilmente da 10% a 25% in peso, rispetto al peso totale di detta miscela.

9. La miscela secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-8, in cui detta miscela è per uso in
10 terapia; preferibilmente detta miscela è per uso in un metodo di trattamento e/o prevenzione delle condizioni di carenza di ferro totale o relativa, in particolare per l'uso nel trattamento di disturbi o malattie legate o derivate da carenza di ferro.

10. Una composizione comprendente una miscela che comprende o, alternativamente, consiste
di una miscela secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-9 e, opzionalmente, almeno un
eccipiente e/o veicolo di grado farmaceutico o alimentare; preferibilmente detta composizione
15 è in forma solida in unità di dosaggio orale.

RIASSUNTO

La presente invenzione si riferisce a delle nuove composizioni farmaceutiche e/o nutraceutiche e/o alimentari a base di ferro e al loro uso nel trattamento e/o nella prevenzione delle condizioni di deficienza assoluta o relativa di ferro in soggetti in necessità. In particolare, la presente

5 invenzione si riferisce a delle nuove composizioni comprendenti ferro altamente assimilabile ed al loro uso nel trattamento e/o nella prevenzione dei disturbi e delle patologie associati alla deficienza da ferro. L'invenzione si riferisce anche a dei procedimenti per la preparazione di dette composizioni.

1/3

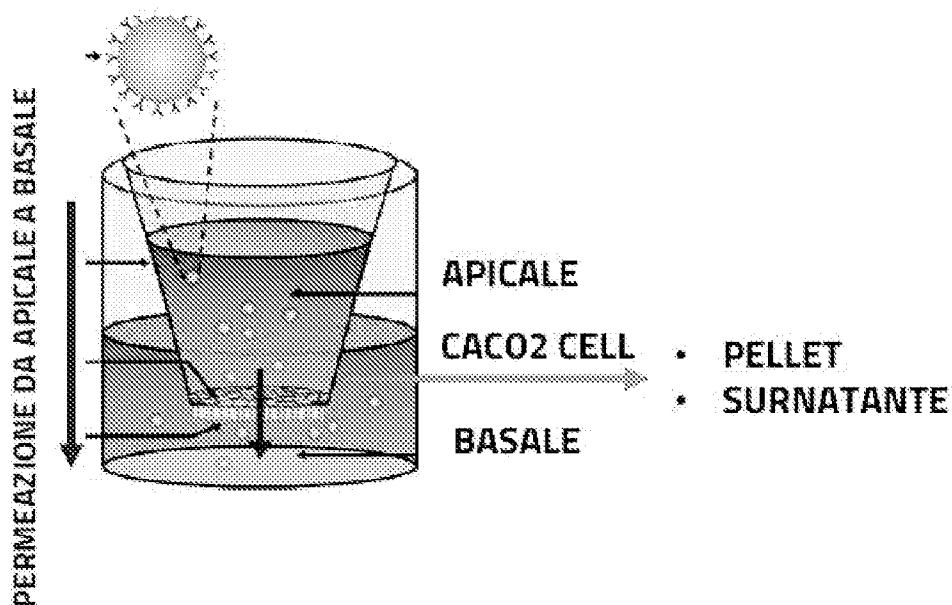


Figura 1

Test di solubilità in H₂O

Componenti	% solubilità
FeSO ₄	100
Ferro Pirofosfato	0,09
Sideral r.m.	0,13
Sideral NaPP	15,2

Test di solubilità Digerito gastro intestinale

Componenti	% solubilità
FeSO ₄	100
Ferro Pirofosfato	0,09
Sideral r.m.	0,13
Sideral NaPP	15,2

Figura 2

2/3

Digestione gastrica simulata

Sideral r.m. <10% vs Sideral NaPP circa 20 %

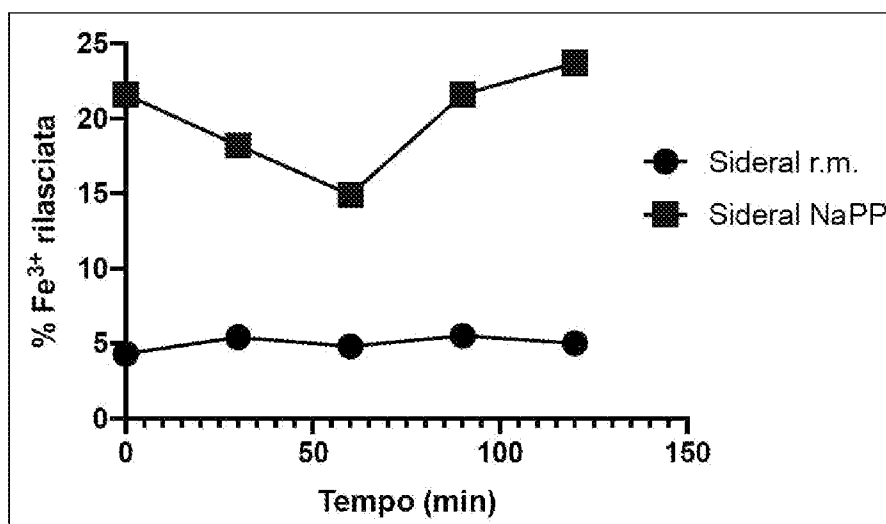


Figura 3

Test di accumulo ferritina

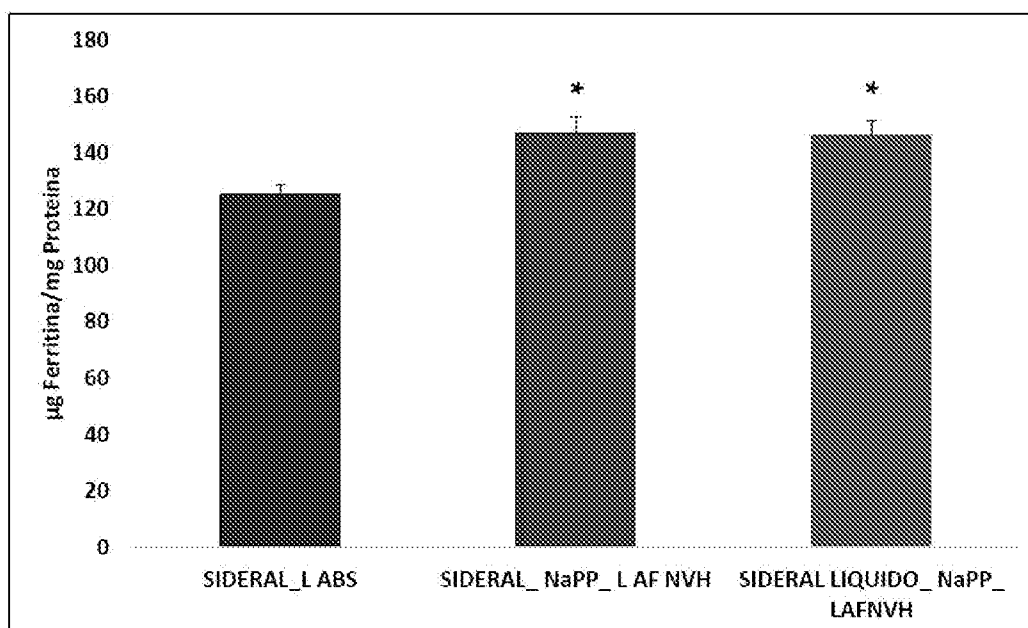


Figura 4

3/3

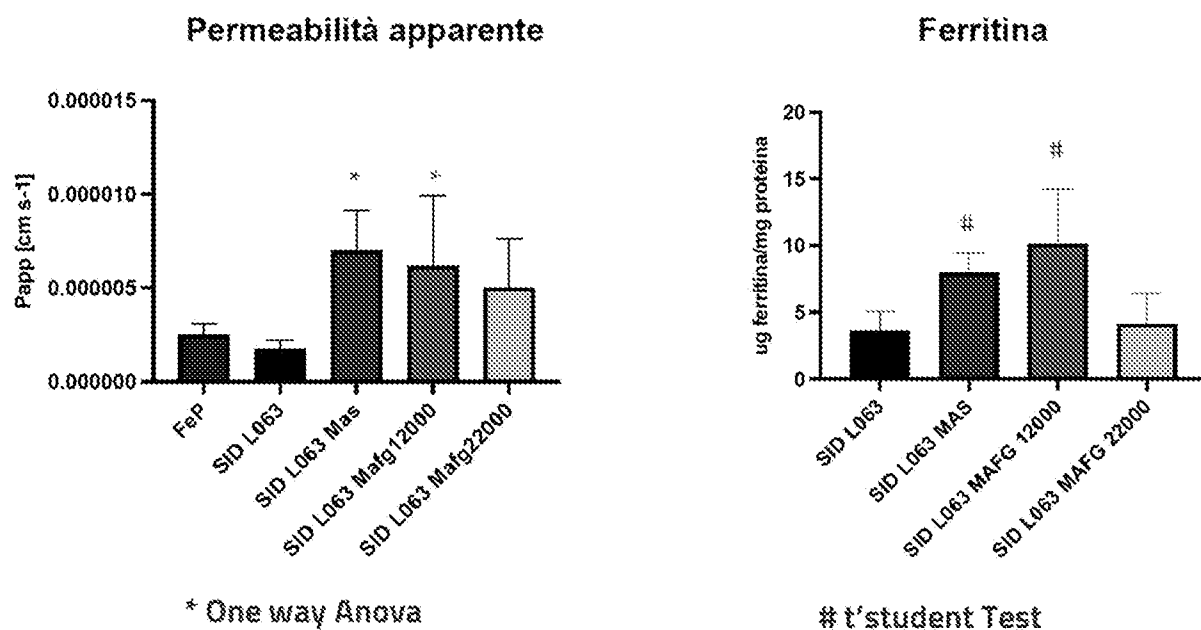


Figura 5

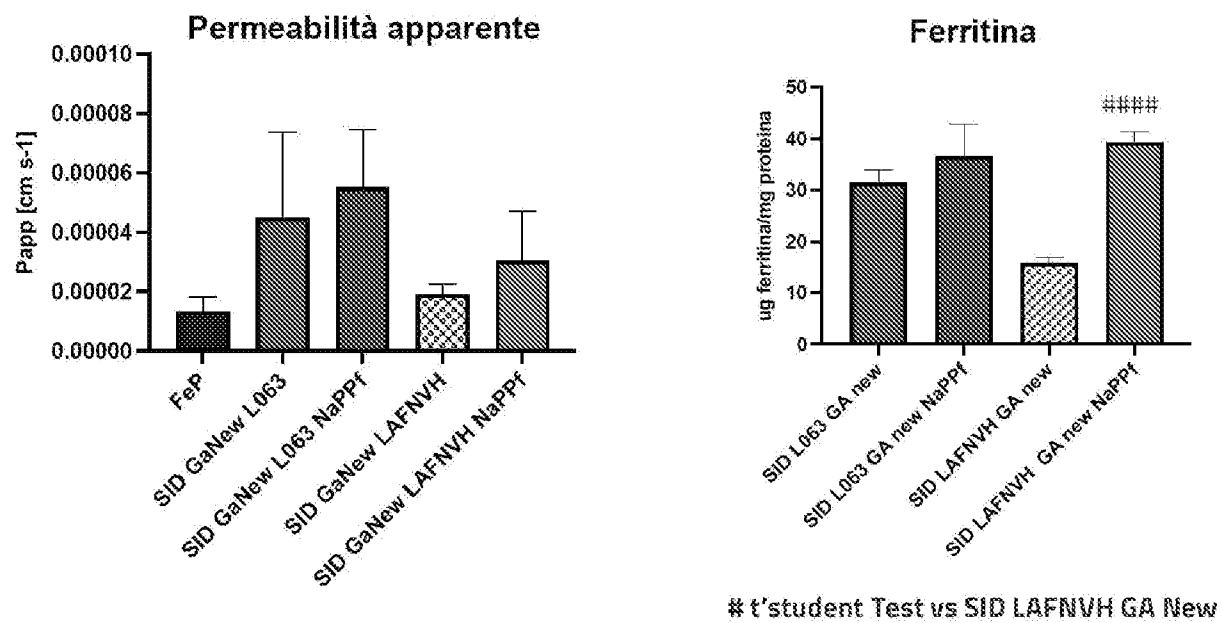


Figura 6