Descripción de la Invención Industrial titulada:

“COMPOSICIONES NOVEDOSAS ORALES DE HIERRO Y GOMA DE ACACIA, PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN Y SU USO EN CONDICIONES DE DEFICIENCIA DE HIERRO”

***

La presente invención se refiere a composiciones novedosas farmacéuticas y/o nutracéuticas y/o alimenticias de hierro y su uso en el tratamiento y/o prevención de condiciones de deficiencia absoluta o relativa de hierro en individuos necesitados de dicho tratamiento. Específicamente, la presente invención se refiere a composiciones novedosas que comprenden hierro altamente asimilable y su uso en el tratamiento y/o prevención de trastornos y condiciones asociadas con la deficiencia de hierro. La invención también se refiere a procedimientos para la preparación de dichas composiciones.

En condiciones de deficiencia absoluta o relativa de hierro en el organismo, la administración de hierro (hierro (II) o hierro (III)) se utiliza por vía oral o, en la mayoría de los casos graves, por vía parenteral. Estas condiciones incluyen anemias sideropénicas y suplementos de hierro durante el embarazo, cuando sea necesario.

Aunque es preferente la administración oral, sin embargo, la suplementación con hierro a través de esta vía de administración tiene inconvenientes y limitaciones significativas. De hecho, la administración de las composiciones clásicas orales a base de sulfato o gluconato ferroso (hierro II) conduce a una mala absorción de dichas sales de hierro debido a su escasa biodisponibilidad. Además de esto, la administración oral de hierro puede provocar estreñimiento y dolor de estómago, y en la mayoría de los casos graves úlcera péptica, gastritis y colitis ulcerosa. Por esta razón, tales composiciones se toman generalmente junto con las comidas, un hecho que conduce a una consiguiente e inevitable reducción mayor adicional de la absorción de hierro en el tracto gastrointestinal.

Debido a estos inconvenientes, es necesario prolongar la terapia con sales de hierro en el tiempo, incluso hasta 3-6 meses, hasta que las reservas de hierro en el organismo se restablezcan adecuadamente.

Considerando las limitaciones y efectos secundarios descritos anteriormente, también frecuentemente asociados con un olor y sabor desagradable de las composiciones debido a la fácil degradación de dichas sales ferrosas, se entiende que la terapia clásica con sulfato o gluconato ferroso no es favorable para el *cumplimiento* del paciente.

Las sales de hierro (III) son también conocidas y están disponibles comercialmente, las cuales, aunque son menos solubles en agua y menos biodisponibles que las sales de hierro (II), tienen la ventaja de ser más estables y en consecuencia no presentan cambios organolépticos incluso cuando dichas sales de hierro (III) se mezclan con otros

componentes o ingredientes para formar una composición final.

Entre las sales de hierro (III) se encuentra el pirofosfato de hierro (III), que está disponible comercialmente en diversas composiciones y distintos grados de hidratación. Algunas de estas composiciones pueden presentar en ocasiones dificultades de formulación y tendencia a dar precipitados insolubles que podrían dificultar su dosificación y utilización.

La solicitud de patente CN101455401 describe una composición multifuncional para fortalecer el contenido de hierro, zinc y calcio que estabiliza un sistema de leche líquida; dicha composición (realización 3) tiene un peso total de 100 kg y comprende, entre otros, un 4% de pirofosfato de hierro (III), un 13,5% de éster de sacarosa y un 6% de pirofosfato de sodio.

El artículo científico XP055661417 de Colin I. Cercamondi et al. sugiere que el pirofosfato de sodio podría tener un efecto sobre la absorción del hierro presente en los cubos de caldo enriquecidos con pirofosfato de hierro. Sin embargo, los datos in vitro sobre la disolución de pirofosfato de hierro (FePP) en presencia de pirofosfato de sodio (NaPP) sugieren que una mayor relación NaPP:FePP (más de 1 equivalente) aumenta aún más la biodisponibilidad del hierro debido a la presencia de múltiples ligandos de pirofosfato para la disolución de pirofosfato de hierro (FePP) en presencia de pirofosfato de sodio (NaPP). El catión hierro estaría disponible para formar complejos solubles.

La solicitud de patente WO2016/037836 A1 desvela una emulsión agua-aceite que contiene hierro (III) y otros cationes bivalentes, para la preparación de margarina o mayonesa. El Ejemplo 1, Tabla 1, reporta 1 litro de una suspensión de pirofosfato de hierro (FePP) en 8,4 g/litro de agua (37,5 mmoles de Hierro (III)) y 1 litro de una solución obtenida añadiendo 10 g de pirofosfato de sodio en 1 litro de agua.

El artículo científico XP029527322 de Tian Tian et al. desvela que la solubilidad del pirofosfato de hierro depende del pH y de la cantidad de iones pirofosfato. Pirofosfato tetrasódico (NaPP) $Na_4P_2O_7$, masa molar 265,9 g/mol, CAS Núm. 13472-36-1. Pirofosfato de hierro (FePP) $Fe_4(P_2O_7)_3$, masa molar 745,21, CAS Núm. 10058-44-3.

La solicitud de patente WO2014/009806 A1 (Alesco) desvela una composición que comprende pirofosfato de hierro(III) de 30% a 70%, sucroéster E473 de 10% a 30%, lecitina E322 de 0,1% a 1,5%, en que la relación en peso sucroéster:lecitina es de 25:1 a 20:1 y, opcionalmente, almidón de 15% a 40%.

La solicitud de patente WO2022/190072 A1 (Pharmanutra) desvela una composición que comprende pirofosfato de hierro (III), sucroéster, lecitina, en que la relación en peso de sucroéster:lecitina es de 50:1 a 10:1, y opcionalmente almidón.

La solicitud de patente EP1743530 A1 desvela, en los Ejemplos 3 y 4, el uso de goma arábiga para preparar nanopartículas pirofosfato de hierro (III) y nanopartículas de

pirofosfato de hierro (III).

Por lo tanto, es objetivo de la presente invención proporcionar composiciones novedosas orales que comprenden sales de hierro (III) que se formulan y preparan fácil y convenientemente de tal manera que exhiben una absorción y biodisponibilidad mejoradas del hierro y, por lo tanto, son incluso más efectivas.

Son objeto de la presente invención las composiciones orales que comprenden sales de hierro (III), que tienen las características expuestas en las reivindicaciones adjuntas y su uso en terapia o en un procedimiento de tratamiento para prevención o curación.

Son un objeto adicional de la presente invención las composiciones orales para uso en el tratamiento preventivo y/o curativo de anemia o deficiencia de hierro, también en mujeres embarazadas y durante el período posnatal, que tienen las características expuestas en las reivindicaciones adjuntas.

Es un objeto adicional de la presente invención un procedimiento para la preparación de dichas composiciones orales, como se describe en la presente memoria.

Primer aspecto de la invención - aspecto A

De acuerdo con un primer aspecto, es un objeto de la presente invención una mezcla, tal como una mezcla física obtenida por medios mecánicos o por mezcla, que comprende o alternativamente consiste en al menos una sal de hierro seleccionada entre i) una sal de pirofosfato de hierro (III), ii) una sal de pirofosfato de hierro (III)-sodio y/o una mezcla de las mismas, y iii) un pirofosfato de sodio o potasio.

El pirofosfato de hierro (III), el pirofosfato de hierro (III)-sodio y el pirofosfato de sodio o potasio son todos sales o compuestos conocidos en la técnica anterior y, a una temperatura de 25°C y una presión de 1 atmósfera, todos presentes en forma sólida, por ejemplo en forma de un polvo o gránulos.

Preferentemente, dicho i) pirofosfato de hierro (III) de acuerdo con la invención es una sal hidratada y, preferentemente, tiene una fórmula química, por ejemplo, del tipo $[Fe_4(P_2O_7)3xH_2O]$ (CAS RN. 10058-44 -3, peso molecular del material seco 745,22) y, preferentemente, puede tener, por ejemplo, un contenido de hierro de 15% a 30%, preferentemente de 18% a 24%, más preferentemente de 20% a 22% en peso, con respecto al peso total de la molécula.

Preferentemente, dicho ii) pirofosfato de hierro (III)-sodio es una sal y, preferentemente, tiene una fórmula química, por ejemplo del tipo $Fe(III)NaO_7P_2$ (CAS RN. 10045-87-1).

Preferentemente, dicho iii) pirofosfato de sodio o potasio (esta descripción siempre pretende incluir pirofosfato de sodio y/o potasio, incluso cuando no se indique explícitamente) es una sal y, preferentemente, puede estar en forma de, por ejemplo, un pirofosfato tetrasódico que

tiene una fórmula química, por ejemplo, del tipo $Na_4P_2O_7$ (CAS RN. 1269628-79-6), por ejemplo en forma anhidra, semihidratada o hidratada o con de otro modo varias moléculas de agua conocidas por los experto en el campo. El pirofosfato tetrasódico, a una temperatura y presión ambiente de 25°C y 1 atmósfera, se presenta como un sólido incoloro, inodoro y soluble en agua y está codificado en la lista de aditivos alimentarios como, por ejemplo, E450. El pirofosfato tetrasódico se utiliza normalmente en la industria alimentaria.

El solicitante ha descubierto inesperadamente que poner en contacto en forma de, por ejemplo, una combinación o asociación, un pirofosfato de sodio con un pirofosfato de hierro (III) y/o un pirofosfato de hierro (III)-sodio aumenta la absorción y la biodisponibilidad del hierro administrado en el cuerpo. En particular, el solicitante ha descubierto inesperadamente que una mezcla mecánica o una mezcla, obtenida preferentemente, por ejemplo, mediante una serie de procesamiento mecánico, de un pirofosfato de sodio, por ejemplo un pirofosfato tetrasódico, y un pirofosfato de hierro (III) y/o un pirofosfato de hierro (III)-sodio, de forma completamente inesperada, aumenta significativamente la absorción de hierro en el cuerpo.

De acuerdo con una realización, es un objeto de la invención una mezcla AM-1, que comprende o alternativamente consiste en i) una sal de pirofosfato de hierro (III) y iii) una sal de pirofosfato de sodio, en una relación en peso de pirofosfato de hierro (III):pirofosfato de sodio, por ejemplo, preferentemente en forma de pirofosfato tetrasódico, que varía de 1:0,01 a 1:1, preferentemente en una relación en peso de 1:0,05 a 1:0,9, más preferentemente de 1:0,1 a 1:0,8 , incluso más preferentemente de 1:0,15 a 1:0,75, por ejemplo 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.

De acuerdo con una realización, es un objeto de la invención una mezcla AM-2 que comprende o, alternativamente, que consiste en ii) una sal de pirofosfato de hierro (III)-sodio y iii) una sal de pirofosfato de sodio, en una relación en peso de pirofosfato de sodio (III):pirofosfato de sodio, por ejemplo, preferentemente en forma de pirofosfato tetrasódico, que varia de 1:0,01 a 1:1, preferentemente en una relación en peso de 1:0,05 a 1:0,9, más preferentemente de 1:0,1 a 1:0,8, incluso más preferentemente de 1:0,15 a 1:0,75, por ejemplo 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.

De acuerdo con una realización, es un objeto de la invención una mezcla AM-3, que comprende o alternativamente consiste en i) una sal de pirofosfato de hierro (lll) y ii) una sal de pirofosfato de hierro (lll)-sodio, y iii) pirofosfato de sodio, en una relación en peso de pirofosfato de hierro (lll) : pirofosfato de hierro (lll)-sodio : pirofosfato de sodio, por ejemplo preferiblemente en forma de pirofosfato tetrasódico, que varía de 1:0,01:0,01 a 1:0,1:0,1,

preferiblemente en una relación en peso que varía de 1:0,05:0,5 a 1:0,5:1:0,5:0,5, más preferiblemente 1:1:1.

Por "mezcla mecánica" o "mezcla, preferentemente obtenida, por ejemplo, mediante una serie de procedimientos mecánicos" se entiende aquí que los componentes o sales de la mezcla están todos mezclados en estado sólido, mediante el empleo de técnicas y equipos conocidos por el experto en la técnica.

A continuación se preparan las mezclas AM-1, AM-2 y AM-3 mezclando entre sí los componentes o sales i) y ii) y/o iii) de la mezcla en estado sólido, preferentemente en forma de polvo o gránulos.

De acuerdo con el aspecto A, es también un objeto de la invención un procedimiento para preparar mezclas AM-1, AM-2 y AM-3 que comprende al menos una etapa de mezclar, mediante el uso de medios de mezcla, los componentes de dichas mezclas en estado sólido, preferentemente en forma de polvo o gránulos.

Es objeto de la presente invención una mezcla (AM-1, AM-2 o AM-3) que comprende o alternativamente consiste en:

- al menos una sal de hierro (III) seleccionada entre i) pirofosfato de hierro (III) y ii) pirofosfato de hierro (III)-sodio y sus mezclas, y
- iii) un pirofosfato de sodio o potasio.

Preferentemente, dicha mezcla consiste en i) pirofosfato de hierro (III) y iii) pirofosfato de sodio o potasio, preferentemente dicho iii) pirofosfato de sodio es pirofosfato tetrasódico.

Preferentemente, dicho i) pirofosfato de hierro (III) y iii) pirofosfato de sodio o potasio están presentes en dicha mezcla en una relación en peso de pirofosfato de hierro (III):pirofosfato de sodio o potasio de 1:0,05 a 1:1, preferentemente de 1:0,1 a 1:0,5, más preferentemente de 1:0,2 a 1:0,4.

Preferentemente, dicha mezcla consiste en ii) pirofosfato de hierro (III)-sodio y iii) pirofosfato de sodio o potasio; preferentemente dicho iii) pirofosfato sódico es pirofosfato tetrasódico.

Preferentemente, dicho ii) pirofosfato de hierro (III)-sodio y iii) pirofosfato de sodio o potasio están presentes en dicha mezcla en una relación en peso de pirofosfato de hierro (III)-sodio:pirofosfato de sodio o potasio de 1:0,05 a 1:1, preferentemente de 1:0,1 a 1:0,5, más preferentemente de 1:0,2 a 1:0,4.

Preferentemente, dicha mezcla consiste en i) pirofosfato de hierro (III), ii) pirofosfato de hierro (III)-sodio y iii) pirofosfato de sodio o potasio; preferentemente dicho iii) pirofosfato sódico es pirofosfato tetrasódico.

Preferentemente, dicha mezcla es para uso en terapia; preferentemente, dicha mezcla es para uso en un procedimiento para tratar y/o prevenir condiciones de deficiencia de hierro

total o relativa, particularmente para uso en el tratamiento de trastornos o enfermedades relacionadas con o resultantes de la deficiencia de hierro.

Es un objeto de la presente invención una composición (AC-1, AC-2 o AC-3) que comprende una mezcla (AM-1, AM2 o AM-3) como se describió anteriormente y, opcionalmente, al menos un excipiente y/o vehículo de calidad farmacéutica o alimentaria. Preferentemente, dicha composición está en forma sólida en unidades de dosificación oral; más preferentemente, dicha composición puede comprender además sales minerales y/o vitaminas.

De acuerdo con el aspecto A, también son un objeto de la invención las composiciones denominadas en la presente memoria AC-1, AC-2 y AC-3 que comprenden una mezcla seleccionada entre AM-1, AM-2 y AM-3, respectivamente, junto con, opcionalmente, al menos un excipiente y/o vehículo de calidad farmacéutica o alimentaria.

Las composiciones AC-1, AC-2 y AC-3 se preparan y formulan para que sean adecuadas para la administración oral.

Las composiciones AC-1, AC-2 y AC-3 para uso oral de acuerdo con la invención son preferentemente composiciones en estado sólido formuladas en unidades de dosificación. Estado sólido significa que la composición puede existir en forma de gránulos, microgránulos o polvos. Luego, las composiciones granulares o en polvo se mezclan con aditivos y excipientes farmacológicamente aceptables para proporcionar un producto final tal como, por ejemplo, un producto complementario, una composición de dispositivo médico o una composición farmacéutica. El producto final puede estar en unidades de dosificación farmacéutica tal como gránulos en forma de bolsita, barra, comprimido o cápsula.

Los comprimidos pueden tener, por ejemplo, diferentes formas entre las conocidas en el campo de las formas farmacéuticas, como por ejemplo una forma cilíndrica o esferoidal. Los comprimidos pueden tener un peso que varía entre 100 mg y 2000 mg. Los comprimidos pueden recubrirse o revestirse con una o más capas de revestimiento o película capaz de atravesar la barrera gástrica, de acuerdo con procedimientos y equipos conocidos por los expertos en la técnica.

Las cápsulas de gel pueden tener, por ejemplo, un peso de 200 mg a 1200 mg, una cápsula dura puede tener un peso de 500 mg a 1000 mg y un comprimido masticable puede tener un peso de 500 mg a 2000 mg. Las cápsulas pueden estar hechas de gelatina dura o gelatina blanda o gel blando.

Preferentemente, la composición oral de la invención es una composición sólida como se describe anteriormente. Sin embargo, si se desea o es necesario, la composición también puede formularse en forma líquida, por ejemplo, como una suspensión en agua, preferentemente enriquecida con un ácido fisiológicamente aceptable, por ejemplo ácido

cítrico, y otras sustancias o excipientes capaces de mantener la suspensión estable y aceptable para el individuo que lo toma.

Las composiciones AC-1, AC-2 y AC-3 de la invención pueden contener, como se mencionó anteriormente, excipientes y vehículos convencionales fisiológicamente aceptables, tal como diluyentes, agentes de carga, aglutinantes, disgregantes, auxiliares de flujo, lubricantes, etc. Se describen ejemplos limitantes de vehículos y excipientes adecuados en 'Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Ed., Lippincott, Williams & Wilkins'. Por ejemplo, las composiciones de la invención pueden incluir derivados de celulosa, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, yeso, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche desnatada en polvo, glicerol, propileno, glicol, agua, etanol y similares. La composición también puede contener reactivos tamponadores del pH y agentes humectantes o emulsionantes, comúnmente utilizados en la industria.

Además de los componentes descritos anteriormente, si se desea o es necesario, las composiciones de la invención pueden comprender componentes activos adicionales, por ejemplo componentes que pueden ayudar al ingrediente activo a llevar a cabo su acción en el organismo del individuo tratado, tal como vitaminas.

Las composiciones orales AC-1, AC-2 y AC-3 de acuerdo con la invención, en forma sólida o líquida, son para uso en terapia, en particular para uso en terapia para tratar condiciones de deficiencia total o relativa de hierro, en particular para uso en el tratamiento de trastornos o enfermedades relacionadas o resultantes de la deficiencia de hierro.

Las composiciones orales AC-1, AC-2 y AC-3 para uso oral, sólidas o líquidas, de acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente, son especialmente útiles en el tratamiento y prevención de trastornos o enfermedades relacionadas con la deficiencia de hierro en edad pediátrica, adolescentes, deportistas, hombres, mujeres, mujeres embarazadas y personas mayores ya que previenen y contrarrestan la anemia y son útiles para aumentar los valores de hemoglobina y ferritina. Dichas composiciones son adecuadas para su administración durante un período de 1 mes a 6 meses, preferentemente de 2 meses a 4 meses, en individuos pediátricos, adolescentes, deportistas, atletas, hombres, mujeres, mujeres embarazadas y ancianos, a una dosis de 5 mg a 50 mg de hierro (III)/día, preferentemente de 10 mg a 45 mg de hierro (III)/día, más preferentemente de 15 mg a 40 mg, incluso más preferentemente de 20 mg a 30 mg, por ejemplo 25 mg o 27 mg, o 29 mg, de hierro (III)/día.

También es un objeto de la invención un suplemento de hierro que comprende una de las composiciones orales AC-1, AC-2 y AC-3 de la invención, opcionalmente junto con otros

componentes, por ejemplo seleccionados entre minerales y/o vitaminas, tal como al menos una vitamina del grupo B, C o D.

También es un objeto de la invención un procedimiento para el tratamiento y/o prevención de trastornos o enfermedades relacionadas con la deficiencia de hierro, que comprende administrar a un individuo que lo necesita una composición oral seleccionada entre las composiciones AC-1, AC-2 y AC-3 de acuerdo con la invención.

Las composiciones AC-1, AC-2 y AC-3 de la invención comprenden sal de pirofosfato de hierro (III) en una cantidad en peso de 10% a 90%, preferentemente de 25% a 75%, más preferentemente de 35% a 65% en peso, incluso más preferentemente de 40% a 55% en peso, con respecto al peso total de la composición.

Preferentemente, en las mezclas AM-1, AM-2 y AM-3 y en las composiciones AC-1, AC-2 y AC3 de la presente invención, dicha i) una sal de pirofosfato de hierro (III) está presente en dichas mezclas en una cantidad en peso de 10% a 90%, más preferentemente de 25% a 75%, más preferentemente de 35% a 65%, incluso más preferentemente de 40% a 55% en peso, con respecto al peso total de dichas mezclas.

Preferentemente, en las mezclas AM-1, AM-2 y AM-3 y en las composiciones AC-1, AC-2 y AC3 de la presente invención, dicha i) sal de hierro (III) de pirofosfato siempre está presente en una cantidad en peso , respecto al peso total, superior al 10% y menos del 75%, en peso

Preferentemente, las mezclas AM-1, AM-2 y AM-3 y las composiciones AC-1, AC-2 y AC3 de la presente invención están ambas en forma sólida, por ejemplo, como polvos o gránulos, y Se administran en forma de, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, sobres o barritas. Los polvos y gránulos de las mezclas AM-1, AM-2 y AM-3, y las composiciones AC-1, AC-2 y AC3 de la presente invención, se producen mediante un proceso que emplea equipos y técnicas conocidos por el experto en la materia, en el que los componentes individuales i)-ii)-iii) en estado sólido se mezclan en seco y se procesan sin utilizar soluciones líquidas ni agua.

Preferentemente, en las mezclas AM-1, AM-2 y AM-3 y las composiciones AC-1, AC-2 y AC3 de la presente invención, el pirofosfato de hierro está presente en una relación en peso superior a 1, con respecto al pirofosfato de sodio, preferentemente pirofosfato tetrasódico ((FePP:NaPP) > 1); o pirofosfato de hierro, si el hierro está presente en una proporción molar superior a 1 con respecto al pirofosfato de sodio, preferiblemente pirofosfato tetrasódico; o el pirofosfato de hierro está presente en una proporción de equivalentes superior a 1 ((FePP:NaPP) > 1 equivalente)).

Preferiblemente, la proporción en peso FePP:NaPP es de 1 a 15; más preferiblemente, dicha proporción en peso es de 2 a 10; aún más preferiblemente, dicha proporción en peso

es de 3 a 6; aún más preferiblemente, dicha proporción en peso puede ser de 3,5; o 4; o 4,5; o 5; o 5,5.

Preferiblemente, la proporción molar o milimolar FePP:NaPP es de 1 a 15; más preferiblemente, dicha proporción molar o milimolar es de 2 a 10; aún más preferiblemente, dicha proporción molar o milimolar es de 3 a 6; aún más preferiblemente, dicha proporción molar o milimolar puede ser de 3,5; o 4; o 4,5; o 5; o 5,5.

Preferiblemente, la relación de equivalentes FePP:NaPP es de 1 a 15; más preferiblemente, dicha relación de equivalentes es de 2 a 10; aún más preferiblemente, dicha relación de equivalentes es de 3 a 6; aún más preferiblemente, dicha relación de equivalentes puede ser de 3,5; o 4; o 4,5; o 5; o 5,5.

Un objeto de la presente invención es un proceso para la preparación de una mezcla AM-1, AM-2 y AM-3 y una composición AC-1, AC-2 y AC3, donde dicho proceso comprende al menos una etapa de mezcla de los componentes individuales i) y/o ii) y/o iii) en estado sólido para obtener dicha mezcla y dicha composición en estado sólido, preferiblemente como polvos o gránulos.

Segundo aspecto de la invención - aspecto B

Como se mencionó anteriormente, muchas composiciones que contienen hierro presentan una dificultad de formulación y muestran una tendencia a dar precipitados insolubles que dificultan su dosificación y uso. Además, a menudo son mal tolerados a nivel gástrico y tienen muy mala palatabilidad.

Para superar los inconvenientes anteriores, el solicitante ha llevado a cabo una investigación prolongada que condujo al desarrollo de algunas composiciones que comprenden pirofosfato de hierro (III) y a la presentación de dos solicitudes de patente internacionales WO2014/009806 y WO2015/033216. Estas solicitudes (y las patentes concedidas relacionadas) describen y reivindican composiciones que comprenden minerales, y en particular pirofosfato de hierro (III), junto con sucroésteres y lecitinas, y están disponibles comercialmente con el nombre comercial 'Sideral®'.

Dichas composiciones proporcionan un perfil de absorción mejorado de minerales, y de hierro en particular, en comparación con las composiciones utilizadas anteriormente, mientras exhiben buena tolerabilidad y estabilidad organoléptica.

Sin embargo, la actividad de investigación intensa del solicitante no se detuvo con las composiciones anteriores, sino que continuaron con la intención de mejorar aún más dichas composiciones, particularmente en términos de absorción y biodisponibilidad del hierro.

Por lo tanto, otro propósito de la presente invención es proporcionar una composición oral que comprende sales de hierro (III), que se formula y prepara de tal manera que exhiba una absorción y biodisponibilidad mejoradas del hierro y, por lo tanto, sea aún más eficaz.

Un objetivo adicional de la invención es proporcionar una composición oral que comprende sales de hierro (III) que sea bien tolerada por el organismo, de modo que pueda administrarse, incluso con el estómago vacío, a todos los individuos, incluidas mujeres embarazadas, que tenga buena palatabilidad y es químicamente y organolépticamente estable en el tiempo, es decir, que no presenta cambios de color, olor, aroma o sabor a lo largo del tiempo.

En otro de sus aspectos, aspecto B1, es objeto de la invención una mezcla de BM-1 que comprende o alternativamente consiste en:

- i) una sal de pirofosfato de hierro (III);
- al menos una lecitina;
- al menos un sucroéster; y
- iii) una sal de pirofosfato de sodio, preferentemente pirofosfato tetrasódico.

En otro de sus aspectos, el aspecto B2, es un objeto de la invención una mezcla de BM-2 que comprende o, alternativamente, que consiste en:

- i) una sal de pirofosfato de hierro (III);
- al menos una lecitina;
- al menos un sucroéster;
- iii) una sal de pirofosfato de sodio, preferentemente pirofosfato tetrasódico; y
- ii) una sal de pirofosfato de hierro (III)-sodio.

Preferentemente, la mezcla de BM-1 o BM-2 de la presente invención puede comprender además un componente adicional seleccionado entre almidones vegetales. Preferentemente, el almidón vegetal se selecciona, por ejemplo, preferentemente entre almidones de arroz y/o almidones de maíz y/o almidones de girasol y/o almidones de soja, y mezclas de los mismos. Por ejemplo, el almidón preferente es un almidón de arroz tal como un almidón de arroz nativo gelatinizado o pregelatinizado. Por ejemplo, un almidón de arroz pregelatinizado que puede usarse tiene un número CAS 9005-25-8; EINECS 232-679-6 con un contenido de humedad del 10% a 20%, por ejemplo aproximadamente 15%; un tamaño de partícula (*distribución del tamaño de partícula*) D10 µm máx. 20; D50 µm máx. 75 y D90 µm máx. 175. Un producto comercial que reúne estas características es Remyline AX-FG-P de la empresa ADEA Srl.

Preferentemente, otro tipo de almidón de arroz pregelatinizado que puede usarse en mezclas BM-1 o BM-2 puede tener las siguientes características físico-químicas: contenido de humedad de 1% a 10%; contenido de proteínas de 0,1% a 1,5%; contenido de cenizas de 0,1% a 1%; pH (solución al 10%) de 5,5 a 7,5; densidad 0,40-0,48 g/cm^3; contenido de almidón como mínimo de 95 % a 99 % y contenido de grasa de 0,01 % a 0,1 %.

Preferentemente, el almidón vegetal gelatinizado o pregelatinizado está presente en las mezclas BM-1 y BM-2 en una cantidad en peso de 1% a 50%, preferentemente de 10% a 40%, más preferentemente de 15% a 35%, incluso más preferentemente de 20% a 30% en peso, con respecto al peso total de las composiciones BC-1 y BC-2.

Pirofosfato de hierro (III), pirofosfato de hierro (III)-sodio y pirofosfato de sodio son todos sales o compuestos conocidos en la técnica anterior.

Preferentemente, dicho i) pirofosfato de hierro (III) de acuerdo con la invención es una sal hidratada y, preferentemente, tiene una fórmula química, por ejemplo, del tipo $[Fe_4(P_2O_7)3xH_2O]$ (CAS RN. 10058-44 -3, peso molecular de material seco 745,22) y, preferentemente, puede tener, por ejemplo, un contenido de hierro de 15% a 30%, preferentemente de 18% a 24%, más preferentemente de 20% a 22% en peso, con respecto al peso total de la molécula.

Preferentemente, dicho ii) pirofosfato de hierro (III)-sodio es una sal y preferentemente tiene una fórmula química, por ejemplo del tipo $Fe(III)NaO_7P_2$ (CAS RN. 10045-87-1).

Preferentemente, dicho iii) pirofosfato de sodio o potasio es una sal y, preferentemente, puede estar en forma de, por ejemplo, un pirofosfato tetrasódico que tiene una fórmula química de, por ejemplo, el tipo $Na_4P_2O_7$ (CAS RN. 1269628-79-6). El pirofosfato tetrasódico, a temperatura y presión ambiente (25°C y 1 atmósfera), se presenta como un sólido incoloro, inodoro y soluble en agua y está codificado en la lista de aditivos alimentarios como E450. El pirofosfato tetrasódico se utiliza normalmente en la industria alimentaria.

Preferentemente, dicha sal i) sal de pirofosfato de hierro (III) de acuerdo con la invención está presente en la mezcla BM-1 o BM-2 en una cantidad en peso de 10% a 90%, preferentemente de 25% a 75%, más preferentemente de 35% a 65%, incluso más preferentemente de 40% a 55% en peso, con respecto al peso total de dicha mezcla.

Preferentemente, dicha ii) sal de pirofosfato de sodio o potasio de acuerdo con la invención está presente en la mezcla BM-1 o BM-2 en una cantidad en peso de 0,1% a 50%, preferentemente de 1% a 35%, más preferentemente de 5% a 30%, incluso más preferentemente de 10% a 25% en peso, con respecto al peso total de dicha mezcla.

Preferentemente, dicha iii) sal de sodio o pirofosfato de potasio, preferentemente en forma de fosfato tetrasódico, de acuerdo con la invención está presente en la mezcla BM-1 o BM-2 en una cantidad en peso de 0,1% a 50%, preferentemente de 1% a 35%, más preferentemente de 5% a 30%, aún más preferentemente de 10% a 25% en peso, con respecto al peso total de dicha mezcla.

La sal de pirofosfato de sodio o potasio, preferentemente en forma de fosfato tetrasódico, está presente en la composición oral de BC-1 o BC-2 de la presente invención en una cantidad en peso de 0,1% a 50%, preferentemente de 1% a 50%. 35%, más

preferentemente de 5% a 30%, aún más preferentemente de 10% a 25% en peso, por ejemplo de 12% a 20%, por ejemplo 14%, o 16%, o 18% con respecto al peso total de la composición.

El término "lecitina" es conocido en la técnica y está clasificado como aditivo alimentario, por ejemplo, el aditivo alimentario E322, de acuerdo con la Directiva Núm. 95/2/CE de 20 de febrero de 1995, publicada en O.J. Núm. L61 de 18 de septiembre de 1995.

La lecitina, por sus propiedades físico-químicas, realiza principalmente una función emulsionante y, además, al ser también rica en antioxidantes naturales, también tiene una función antioxidante secundaria.

La Directiva Núm. 2008/84/CE de 27 de agosto de 2008 (publicada en el O.J. de la Comunidad Europea Núm. L253) establece los criterios de pureza que debe tener la lecitina para ser considerada de calidad alimentaria (E322): Insoluble en acetona (prácticamente la parte activa de la lecitina): 60% mínimo; Humedad: 2% máximo; Número de acidez: 35 máximo; Número de peróxido: 10 máximo; Insoluble en tolueno (prácticamente impurezas): 0,3% máximo.

Químicamente es sabido que la lecitina es una mezcla de ácido fosfórico, colina, ácidos grasos, glicerol, glicolípidos, triglicéridos y fosfolípidos.

Los fosfolípidos constituyen los componentes principales de las lecitinas; se derivan de la estructura de los triglicéridos, en los que un ácido graso es reemplazado por un grupo fosfato, confiriendo una carga negativa y, por tanto, polaridad, a la molécula; dicha molécula tiene el nombre genérico de fosfátido. Una molécula orgánica más compleja, normalmente serina, colina, etanolamina, inositol o un solo átomo de hidrógeno, está unida al grupo fosfato a través de un enlace éster, lo que da como resultado un fosfolípido llamado repsectivamente fosfatidilserina, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol o ácido fosfatídico. En un sentido más estricto, la fosfatidilcolina suele denominarse lecitina.

Los fosfolípidos se caracterizan por una cabeza polar soluble en agua, que se disuelve bien en agua, mientras que los dos ácidos grasos saturados representan las dos colas apolares, no solubles en agua pero lipófilas. Estas moléculas se denominan anfipáticas y cuando están en presencia de agua y grasa, se disponen entre las moléculas de grasa y agua, emulsionándolas. Por tanto, la lecitina es un emulsionante natural.

La lecitina utilizada de acuerdo con la invención es una lecitina como aquellas disponibles comercialmente, incluidas aquellas de calidad libre de alérgenos; preferentemente puede ser una lecitina no hidrolizada, tal como una lecitina en polvo. Preferentemente, se puede utilizar una lecitina seleccionada entre las lecitinas de origen vegetal tal como, por ejemplo, las lecitinas de girasol y/o de maíz y/o de soja y/o de arroz, y sus mezclas.

Preferentemente, la lecitina usada de acuerdo con la invención es un polvo de lecitina que tiene, por ejemplo, un contenido de agua de 0,5% a 10%, preferentemente de 1,5% a 4,5%, más preferentemente de 2% a 4%, incluso más preferentemente de 2,5% a 3,5%. Preferentemente, la lecitina utilizada es una lecitina de girasol en polvo.

Preferentemente, la lecitina de girasol o maíz o soja o arroz o mezclas de los mismos tiene una cantidad en peso de glucosa de 20% a 60%, más preferentemente de 30% a 50%, por ejemplo aproximadamente el 45% en peso.

Preferentemente, una lecitina de girasol o de maíz o de soja o de arroz o mezclas de las mismas utilizables en el contexto de la presente invención puede tener, por ejemplo, la siguiente composición en peso (análisis químico-físico) de lecitina de girasol o de maíz o de soja del 20% a 80 %, preferentemente de 40 % a 50 %, carbohidratos del 30 % a 60 %, preferentemente de 40 % a 50 % (por ejemplo, aproximadamente el 35 % o el 45 % o el 55 %), proteínas del 6 % a 10 %, cenizas del 3 % a 8%, humedad del 2% a 5% y un agente de fluidez del 0,5% a 1,5%.

Preferentemente, un tipo de lecitina utilizable de acuerdo con la presente invención es una lecitina de girasol del tipo secada por aspersión sobre jarabe de glucosa (Evra®); esta lecitina se comercializa en forma de una composición que comprende jarabe de glucosa, lecitina de girasol, caseinato de sodio y fosfato tricálcico. Preferentemente, otro tipo de lecitina que se puede utilizar de acuerdo con la presente invención es una lecitina de girasol (libre de alérgenos) del tipo secada por aspersión sobre harina de arroz (Evra®); esta lecitina se comercializa en forma de una composición que comprende lecitina de girasol, fosfato tricálcico y harina de arroz.

Preferentemente, la lecitina está presente en la composición oral de la presente invención en una cantidad en peso de 0,1% a 10%, preferentemente de 0,5% a 5%, más preferentemente de 1% a 4%, incluso más preferentemente de 1,5% a 5%. 3,5%, por ejemplo 2%, 2,5% o 3% en peso, con respecto al peso total de la composición.

El término "sucroéster" de acuerdo con la invención es conocido en la técnica y designa un producto obtenido por esterificación o transesterificación de ésteres metílicos de ácidos grasos con carbohidratos, hacitualmente sacarosa y otros polisacáridos, por lo que también se denomina "ésteres de sacarosa" con ácidos grasos" en la presente memoria también simplemente "ésteres de sacarosa". Las propiedades físicas y químicas de estos ésteres dependen del número y tipo de ácidos grasos esterificados.

Preferentemente, de acuerdo con la invención, el al menos un sucroéster es, por ejemplo, un sucroéster del tipo E473. Es sabido que la abreviatura E473 indica que los sucroésteres son aditivos alimentarios autorizados por la legislación de la Unión Europea y regulados por

el Decreto Ministerial Italiano (MD 1996). Son esencialmente agentes emulsionantes y se añaden con el fin de lograr una mejor estabilización entre una fase acuosa y una grasa.

Preferentemente, los sucroésteres de acuerdo con la invención son, por ejemplo, sucroésteres del tipo E473 y se utilizan en la composición de la presente invención que tienen un valor HLB de aproximadamente 14-18, ventajosamente un valor HLB de aproximadamente 15 o 16, como emulsionantes, en los que HLB indica "Equilibrio hidrófilo-lipófilo".

Preferentemente, un sucroéster, por ejemplo, del tipo E473 contiene de 50% a 80%, preferentemente de 60% a 70% de monoésteres, obtenidos por esterificación con ácidos grasos de origen vegetal (esteárico y palmítico).

Preferentemente, un tipo de sucroéster utilizable en el contexto de la presente invención puede tener, por ejemplo, la siguiente composición en peso: un contenido total de éster de 80% a 95%; un contenido de ácido graso libre (tal como ácido oleico) de 0,1% a 10%, preferentemente de 0,5% a 5%, más preferentemente de 1,5% a 4%, por ejemplo 2%, o 2,5%, o 3%, o 3,5%; un contenido de sacarosa libre de 0,5% a 5%; un contenido de humedad de 0,5% a 10%, preferentemente de 1% a 5%, más preferentemente de 2% a 4%; un índice de acidez de 1 mg a 10 mg de KOH/g, preferentemente de 2,5mg a 5 mg de KOH/g. De acuerdo con la invención se pueden utilizar, por ejemplo, ésteres de sacarosa SP70 de la empresa Sisterna BV, Países Bajos.

Preferentemente, los sucroésteres están presentes en la composición oral de la presente invención en una cantidad en peso de 5% a 75%, preferentemente de 10% a 60%, más preferentemente de 12% a 40%, incluso más preferentemente de 15% a 30%, por ejemplo de 16% a 18% en peso, con respecto al peso total de la composición.

Es un objeto de la presente invención una mezcla (BM-1 o BM-2) que comprende o alternativamente consiste en:

- i) una sal de pirofosfato de hierro (III);
- al menos una lecitina;
- al menos un sucroéster; y
- iii) una sal de pirofosfato de sodio o potasio.

Preferentemente, dicha mezcla comprende también ii) una sal de pirofosfato de hierro (III) y sodio; preferentemente dicho ii) una sal de pirofosfato de hierro (III)-sodio está presente en dicha mezcla en una cantidad en peso de 0,1% a 50%, preferentemente de 1% a 35%, más preferentemente de 5% a 30%, incluso más preferentemente de 10% a 25% en peso, con respecto al peso total de dicha mezcla.

Preferentemente, dicha mezcla también comprende un almidón, preferentemente dicho almidón es un almidón vegetal seleccionado del grupo que comprende o, alternativamente,

consiste en almidón de arroz, almidón de maíz, almidón de girasol o almidón de soja, más preferentemente dicho almidón vegetal es un almidón de arroz pregelatinizado.

Preferentemente, dicho almidón está presente en dicha mezcla en una cantidad en peso de 1% a 50%, preferentemente de 10% a 40%, más preferentemente de 15% a 35%, incluso más preferentemente de 20% a 30% en peso, con respecto al peso total de dicha mezcla.

Preferentemente, dicha sal i) sal de pirofosfato de hierro (III) está presente en dicha mezcla en una cantidad en peso de 10% a 90%, preferentemente de 25% a 75%, más preferentemente de 35% a 65%, incluso más preferentemente de 40% a 55% en peso, con respecto al peso total de dicha mezcla.

Preferentemente, dicha al menos una lecitina es una lecitina vegetal, preferentemente dicha lecitina vegetal se selecciona del grupo que comprende o alternativamente consiste en una lecitina de girasol, maíz, soja o arroz; preferentemente dicha al menos una lecitina está presente en dicha mezcla en una cantidad en peso de 0,1% a 10%, preferentemente de 0,5% a 5%, más preferentemente de 1% a 4%, incluso más preferentemente de 1,5% a 3,5% en peso, con respecto al peso total de dicha mezcla.

Preferentemente, dicho al menos un sucroéster está presente en dicha mezcla en una cantidad en peso de 5% a 75%, preferentemente de 10% a 60%, más preferentemente de 12% a 40%, incluso más preferentemente de 15% a 40%. 30% en peso, con respecto al peso total de dicha mezcla.

Preferentemente, dicha iii) sal de pirofosfato de sodio o potasio, preferentemente en forma de pirofosfato tetrasódico, está presente en dicha mezcla en una cantidad en peso de 0,1% a 50%, preferentemente de 1% a 35%, más preferentemente de 5 % a 30%, incluso más preferentemente de 10% a 25% en peso, con respecto al peso total de dicha mezcla.

Preferentemente, dicha mezcla es para uso en terapia; preferentemente, dicha mezcla es para uso en un procedimiento de tratamiento y/o prevención de condiciones de deficiencia de hierro total o relativa, en particular para uso en el tratamiento de trastornos o enfermedades relacionadas con o resultantes de la deficiencia de hierro.

Un objeto de la presente invención es una composición (BC-1 o BC-2) que comprende una mezcla (BM-1 o BM-2) como se describió anteriormente y opcionalmente al menos un excipiente y/o vehículo de calidad farmacéutica o alimentaria; preferentemente dicha composición está en forma sólida en unidades de dosificación oral.

También es objeto de la invención una composición de BC-1 que comprende o, alternativamente, consiste en una mezcla de BM-1, junto con al menos un excipiente y/o vehículo de calidad farmacéutica o alimentaria.

También es objeto de la invención una composición de BC-2 que comprende o, alternativamente, consiste en una mezcla de BM-2, junto con al menos un excipiente y/o vehículo de calidad farmacéutica o alimentaria.

Las composiciones BC-1 y BC-2 se preparan para que sean adecuadas para la administración oral.

Las composiciones de BC-1 y BC-2 de acuerdo con la invención son preferentemente una composición en estado sólido, formulada en unidades de dosificación. Estado sólido significa que la composición puede existir en forma de gránulos o polvos. Luego, las composiciones granulares o en polvo se mezclan con aditivos y excipientes farmacológicamente aceptables para proporcionar un producto final tal como un producto complementario, una composición de dispositivo médico o una composición farmacéutica. El producto final puede estar en unidades de dosificación farmacéutica, tal como gránulos en bolsitas, barras, comprimidos o cápsulas.

Por ejemplo, los comprimidos pueden tener diferentes formas entre las conocidas en el campo de las formas farmacéuticas, como por ejemplo forma cilíndrica o esferoidal. Los comprimidos pueden tener, por ejemplo, un peso comprendido entre 100 mg y 2000 mg. Los comprimidos pueden estar recubiertos o recubiertos con una o más capas de revestimiento o película capaz de atravesar la barrera gástrica, de acuerdo con procedimientos y equipos conocidos por los expertos en la técnica.

Por ejemplo, las cápsulas de gel pueden tener un peso de 200 y 1200 mg, una cápsula dura puede tener un peso de 500 mg y 1000 mg y un comprimido masticable puede tener un peso de 500 mg y 2000 mg. Las cápsulas pueden estar hechas de gelatina dura o gelatina blanda o gel blando.

Preferentemente, la composición oral de la invención es una composición sólida como se describe anteriormente. Sin embargo, si se desea o es necesario, la composición también puede formularse en forma líquida, por ejemplo, como una suspensión en agua, preferentemente enriquecida con un ácido fisiológicamente aceptable, por ejemplo ácido cítrico, y otras sustancias o excipientes capaces de mantener la suspensión estable y aceptable para el individuo que lo toma.

Las composiciones sólidas de la invención pueden contener, como se mencionó anteriormente, excipientes y vehículos convencionales fisiológicamente aceptables de calidad farmacéutica o alimentaria, tal como diluyentes, agentes de carga, aglutinantes, disgregantes, auxiliares de flujo, lubricantes, etc. Ejemplos no limitantes de vehículos adecuados y los excipientes se describen en *'Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21° Ed., Lippincott, Williams & Wilkins'*. Por ejemplo, las composiciones de la invención también pueden incluir derivados de celulosa, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina,

malta, arroz, harina, yeso, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche desnatada en polvo, glicerol, propileno, glicol, agua, etanol y similares. La composición también puede contener, por ejemplo, reactivos tamponadores del pH y agentes humectantes o emulsionantes.

Además de los componentes descritos anteriormente, si se desea o es necesario, las composiciones BC-1 y BC-2 de la invención también pueden comprender preferentemente componentes activos adicionales, por ejemplo componentes que pueden ayudar al ingrediente activo a llevar a cabo su acción en el organismo del individuo tratado, tal como vitaminas.

Las composiciones orales de BC-1 y BC-2 de acuerdo con la invención son para uso en terapia, particularmente en condiciones de deficiencia de hierro total o relativa, especialmente para uso en el tratamiento de trastornos o enfermedades relacionadas con o resultantes de la deficiencia de hierro.

La composición para uso oral, sólida o líquida, de acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente, es útil en terapia, en particular en un procedimiento de tratamiento y prevención de trastornos o enfermedades relacionadas con la deficiencia de hierro en individuos pediátricos, adolescentes, deportistas, hombres, mujeres, mujeres embarazadas y personas mayores ya que previene y contrarresta la anemia y es útil para aumentar los valores de hemoglobina y ferritina. Dicha composición es adecuada para administración durante un período de 1 mes a 12 meses, preferentemente de 2 meses a 6 meses, en individuos pediátricos, adolescentes, deportistas, hombres, mujeres, mujeres embarazadas y ancianos, a una dosis, por ejemplo de 5 mg a 50 mg de hierro (III)/día, preferentemente de 10 mg a 45 mg de hierro (III)/día, más preferentemente de 15 mg a 40 mg, incluso más preferentemente de 20 mg a 30 mg, por ejemplo 25 mg o 27 mg, o 29 mg, de hierro (III)/día.

También es un objeto de la invención un suplemento de hierro que comprende una composición BC-1 o BC-2 de la invención, posiblemente junto con otros componentes, por ejemplo seleccionados entre minerales y/o vitaminas tal como, por ejemplo, uno o más vitaminas pertenecientes a los grupos B, C y D.

También es un objeto de la invención un procedimiento para el tratamiento y/o prevención de trastornos o enfermedades relacionadas con la deficiencia de hierro, que comprende administrar una composición de BC-1 o BC-2 de acuerdo con la invención a un individuo que lo necesita.

Las composiciones BC-1 y BC-2 de la invención comprenden la sal de pirofosfato de hierro (III) en una cantidad en peso de 10% a 90%, preferentemente de 25% a 75%, más

preferentemente de 35% a 65%, incluso más preferentemente de 40% a 55% en peso, con respecto al peso total de la composición.

El solicitante ha descubierto inesperadamente que poner en contacto en forma de, por ejemplo, combinación o asociación, una sal de pirofosfato sódico o potásico, preferentemente un pirofosfato tetrasódico, con una composición descrita en los documentos WO2014/009806 y WO2015/033216 y comercializada bajo el nombre comercial "Sideral®" aumenta la absorción y la biodisponibilidad del hierro administrado en el cuerpo. Específicamente, el solicitante ha descubierto inesperadamente que una mezcla mecánica o una mezcla, preferentemente obtenida por ejemplo por medios mecánicos, de una sal de pirofosfato de sodio o de potasio, preferentemente un pirofosfato tetrasódico, con una composición descrita en los documentos WO2014/009806 y WO2015/033216, completamente inesperadamente, aumenta significativamente la absorción de hierro, preferentemente a través del aumento de ferritina.

Este sorprendente resultado se describirá y demostrará en detalle en la sección experimental siguiente.

Preferentemente, dicha iii) una sal de pirofosfato de sodio o potasio, preferentemente en forma de pirofosfato tetrasódico, está presente en la composición oral de BC-1 o BC-2 de la presente invención en una cantidad en peso de 0,1% a 50%, preferentemente de 1% a 35%, más preferentemente de 5% a 30%, incluso más preferentemente de 10% a 25% en peso, por ejemplo de 12% a 20%, por ejemplo 14%, o 16%, o 18% con respecto al peso total de la composición.

Preferentemente, dicha ii) sal de pirofosfato de sodio-hierro (III) está presente en la composición oral de BC-1 o BC-2 de la presente invención en una cantidad en peso de 0,1% a 50%, preferentemente de 1% a 35%, más preferentemente de 5% a 30%, incluso más preferentemente de 10% a 25% en peso, por ejemplo de 12% a 20%, por ejemplo 14%, o 16%, o 18% con respecto al peso total de la composición.

La composición oral BC-1 objeto de la presente invención comprende por tanto o alternativamente consiste en pirofosfato de hierro (III), una lecitina, por ejemplo, lecitina de girasol, ésteres de sacarosa o sucroésteres, por ejemplo, E473, y una sal de sodio o potasio, preferiblemente en forma de pirofosfato tetrasódico, en las cantidades porcentuales en peso anteriores.

La composición oral de BC-2 objeto de la presente invención comprende, por tanto, o alternativamente consiste en pirofosfato de hierro (III), una lecitina, por ejemplo una lecitina de girasol, ésteres de sacarosa o sucroésteres, por ejemplo E473, y una sal de sodio o potasio, preferentemente en forma de pirofosfato tetrasódico, en los porcentajes en peso mencionados con anterioridad.

Como se mencionó anteriormente, la composición oral de BC-1 o BC-2 de la presente invención también puede comprender otros componentes, excipientes y vehículos convencionales fisiológicamente aceptables.

Preferentemente, la composición oral de BC-1 o BC-2 de la presente invención puede comprender además un componente adicional seleccionado entre almidones vegetales. Preferentemente, el almidón vegetal se selecciona, por ejemplo, preferentemente entre almidones de arroz o almidones de maíz o de girasol. Por ejemplo, el almidón preferente es un almidón de arroz tal como almidón de arroz nativo gelatinizado o pregelatinizado. Por ejemplo, un almidón de arroz pregelatinizado que puede usarse tiene un número CAS 9005-25-8; EINECS 232-679-6 con un contenido de humedad del 10% a 20%, por ejemplo aproximadamente el 15%; a tamaño de partícula (distribución del tamaño de partícula) D10 µm máx. 20; D50 µm máx. 75 y D90 µm máx. 175. Un producto comercial que reúne estas características es Remyline AX-FG-P de la empresa ADEA Srl.

Preferentemente, otro tipo de almidón de arroz pregelatinizado que puede utilizarse dentro del alcance de la presente invención puede tener las siguientes características físico-químicas: contenido de humedad de 1% a 10%; contenido de proteínas del 0,1% a 1,5%; contenido de cenizas del 0,1% a 1%; pH (solución al 10%) de 5,5 a 7,5; densidad 0,40-0,48 g/cm3; contenido de almidón desde un mínimo de 95% a 99% y contenido de grasa desde 0,01% a 0,1%.

Preferentemente, el almidón vegetal gelatinizado o pregelatinizado está presente en la composición sólida BC-1 o BC-2 en una cantidad en peso de 1% a 50%, preferentemente de 10% a 40%, más preferentemente de 15% a 35%, incluso más preferentemente de 20% a 30% en peso, con respecto al peso total de las composiciones BC-1 y BC-2.

La composición oral de BC-1 objeto de la presente invención comprende o, alternativamente, consiste en sales de hierro (III), una lecitina, por ejemplo lecitina de girasol, ésteres de sacarosa o sucroéster, por ejemplo E473, un almidón, preferentemente un almidón vegetal tal como, por ejemplo, arroz, almidón, y una sal de pirofosfato de sodio o potasio, preferentemente en forma de pirofosfato tetrasódico, en los porcentajes en peso anteriores.

La composición oral de BC-1 objeto de la presente invención comprende o, alternativamente, consiste en una sal de pirofosfato de hierro (III), una lecitina, por ejemplo lecitina de girasol, ésteres de sacarosa o sucroésteres, por ejemplo E473, un almidón, preferentemente un almidón vegetal tal como, por ejemplo, almidón de arroz y una sal de pirofosfato de sodio o potasio, preferentemente en forma de pirofosfato tetrasódico, en las cantidades porcentuales en peso anteriores.

La composición oral de BC-2 objeto de la presente invención, comprende o alternativamente consiste en sales de hierro (III), una lecitina, por ejemplo una lecitina de girasol, ésteres de sacarosa o sucroéster, por ejemplo E473, un almidón preferentemente un vegetal. almidón tal como, por ejemplo, almidón de arroz, y una sal de pirofosfato de sodio o potasio, preferentemente en forma de pirofosfato tetrasódico y un pirofosfato de hierro (III)-sodio, en las cantidades porcentuales en peso indicadas más arriba.

La composición oral de BC-2 objeto de la presente invención, comprende o alternativamente consiste en una sal de pirofosfato de hierro (III), una lecitina, por ejemplo una lecitina de girasol, ésteres de sacarosa o sucroéster, por ejemplo E473, un almidón preferentemente. un almidón vegetal tal como, por ejemplo, almidón de arroz, y una sal de pirofosfato de sodio o potasio, preferentemente en forma de pirofosfato tetrasódico y pirofosfato de hierro (III)-sodio en las cantidades porcentuales en peso indicadas más arriba.

También es un objeto de la presente invención un primer procedimiento para preparar una mezcla de BM-1 o BM-2 que, una vez preparada, se fortifica con excipientes, diluyentes o vehículos fisiológicamente aceptables para dar lugar al BC-1 o BM-2 oral. Composición BC-2 de la presente invención, respectivamente.

Un primer procedimiento de la presente invención está dirigido a la preparación de una mezcla que comprende o, alternativamente, que consiste en i) pirofosfato de hierro (III), una lecitina, por ejemplo lecitina de girasol, ésteres de sacarosa o sucroéster, por ejemplo E473, una iii) sal de pirofosfato sódico o potásico, preferentemente pirofosfato tetrasódico, opcionalmente un almidón vegetal, preferentemente un almidón de arroz, para dar lugar a la mezcla BM-1. Si a esta mezcla BM-1 se añade opcionalmente también un ii) pirofosfato de hierro (III)-sodio en las cantidades porcentuales anteriores, se obtiene la mezcla BM-2.

Preferentemente, dicho i) pirofosfato de hierro (III) en estado sólido se pone en contacto, por ejemplo, con una iii) sal de pirofosfato de sodio o potasio, preferentemente en forma de pirofosfato tetrasódico, y/o ii) hierro (III) -pirofosfato de sodio, en los porcentajes en peso mencionados con anterioridad, mezclando para dar una mezcla resultante a la que posteriormente se añade una lecitina vegetal, opcionalmente un almidón y/o un sucroéster. Preferentemente, la mezcla se realiza en un mezclador equipado con medios de agitación y mezcla conocidos en la técnica. Preferentemente, se proporcionan etapas de tamizado, que utilizan tamices o máquinas de tamizado adecuados, para hacer que la mezcla de polvo sólido que se procesa sea más uniforme y consistente. Se proporcionan algunos detalles adicionales de dicho primer procedimiento de la invención en la Sección Experimental de la presente invención.

Dicho i) pirofosfato de hierro (III), lecitina, sucroéster, iii) pirofosfato de sodio o potasio (por ejemplo, pirofosfato tetrasódico), almidón y, posiblemente, ii) pirofosfato de hierro (III)-sodio

utilizado en el procedimiento de preparación del La presente invención tiene las características y propiedades definidas anteriormente.

El almidón vegetal, por ejemplo en forma de almidón vegetal gelatinizado o pregelatinizado, es fluido y fluye libremente, lo que permite dosificarlo con precisión sin provocar errores ni variaciones de peso. También se distribuye de manera más uniforme y homogénea dentro de la mezcla durante la etapa de mezclado. Finalmente, el almidón vegetal mejora la biodisponibilidad del catión hierro, ya que el compuesto resultante se disuelve mejor a temperaturas que varían de 15 a 30°C (presión 1 atmósfera), preferentemente de 20 a 25°C, incluso más preferentemente de 18 a 23°C.

Una vez completado dicho primer procedimiento de preparación, se obtiene una mezcla de BM-1 (y una composición sólida de BC-1 oral) de la presente invención, que comprende o consiste alternativamente en i) un pirofosfato de hierro (III), una lecitina vegetal, ésteres de sacarosa o sucroéster una iii) sal sódica o potásica de pirofosfato, tal como pirofosfato tetrasódico, y opcionalmente un almidón, y opcionalmente un ii) pirofosfato de hierro (III)-sodio en la mezcla BM-2 (y en la mezcla BC- 2 composición) en las cantidades porcentuales en peso anteriores.

Preferentemente, mediante dicho primer procedimiento de preparación, se obtiene una mezcla de BM-1 (y una composición sólida de BC-1 oral) de la presente invención, que comprende o que consiste alternativamente en i) un pirofosfato de hierro (III), una lecitina vegetal, por ejemplo una lecitina de maíz, de soja o de girasol E322, ésteres de sacarosa o sucroéster, por ejemplo del tipo E473, iii) una sal de pirofosfato de sodio o de potasio (por ejemplo, un pirofosfato tetrasódico) y, opcionalmente, un almidón (por ejemplo, un almidón de arroz), en las cantidades porcentuales en peso anteriores.

Preferentemente, mediante dicho primer procedimiento de preparación, se obtiene una mezcla de BM-2 (y una composición sólida de BC-2 oral) de la presente invención, que comprende o, alternativamente, que consiste en i) un pirofosfato de hierro (III), un vegetal lecitina, por ejemplo, lecitina de maíz, soja o girasol E322, ésteres de sacarosa o sucroéster, por ejemplo, E473, iii) una sal sódica o potásica de pirofosfato (por ejemplo, un pirofosfato tetrasódico), ii) un pirofosfato de hierro (III)-sodio y opcionalmente un almidón (por ejemplo, almidón de arroz) en las cantidades porcentuales en peso anteriores.

Preferentemente, para mejorar aún más la biodisponibilidad del catión de hierro, es útil reducir tanto como sea posible la cantidad en peso de lecitina a usar en el procedimiento para preparar la composición sólida de la presente invención.

Además, se ha descubierto que para mejorar aún más la biodisponibilidad del catión de hierro, es preferente usar una cantidad específica en peso de ésteres de sacarosa o sucroéster en combinación con una cantidad reducida en peso de lecitina.

Preferentemente, la relación en peso de éster de sacarosa o sucroéster a lecitina está en el intervalo de 60:1 a 10:1, preferentemente de 50:1 a 20:1, más preferentemente de 45:1 a 30:1, por ejemplo de 40:1 a 35:1. En una realización, esta relación está en el intervalo de 45:1 a 35:1.

Preferentemente, la lecitina está presente en la mezcla de BM-1 o BM-2 en una cantidad en peso del 0,01% a 10%, preferentemente de 0,05% a 5%, más preferentemente de 0,1% a 3,5%, incluso más preferentemente de 0,5% a 2%, por ejemplo del 0,8% a 1,5%, por ejemplo del 0,9%, o el 1%, o el 1,1%, o el 1,2%, o el 1,3%, o el 1,4% en peso, con respecto al peso de la mezcla.

Dicho procedimiento de la presente invención permite la creación de un revestimiento o encapsulación alrededor del hierro (III) para mejorar la estabilidad y biodisponibilidad del catión (III) debido a la presencia de la sal de pirofosfato de sodio o potasio y/o la sal de pirofosfato de hierro (III)-sodio.

En la práctica, dicho procedimiento implica la formación de aglomerados o gránulos que comprenden el pirofosfato de hierro (III) y la sal de pirofosfato de sodio o potasio y/o la sal de pirofosfato de hierro (III) y sodio en presencia de lecitina, ésteres de sacarosa o sucroésteres y, opcionalmente, un almidón.

Los ésteres de sacarosa o sucroésteres y la lecitina actúan favoreciendo la absorción de la sal y, en consecuencia, del catión hierro contenido en dicha sal. La mezcla con lecitina y almidón da como resultado la formación de aglomerados "quiméricos" capaces de proteger y blindar del ácido gástrico el catión de hierro contenido en la sal de pirofosfato.

El tiempo de procesamiento, por ejemplo de mezclado y tamizado, es de 5 a 90 minutos, preferentemente de 10 a 60, más preferentemente de 20 a 40 minutos.

La composición oral obtenida mediante el procedimiento de la presente invención puede tener una distribución de tamaño de partícula de tipo D10 de aproximadamente 1,8 µm, D50 de aproximadamente 20,5 µm y D90 de aproximadamente 108 µm.

La composición sólida de la presente invención tiene un contenido de hierro (III) que varía de 30 mg/g a 180 mg/g, preferentemente de 60 mg/g a 120 mg/g, más preferentemente de 90 mg/g a 110 mg/g.

La composición oral BC-1 o BC-2 de acuerdo con la invención es para uso en terapia, particularmente en condiciones de deficiencia de hierro total o relativa, en particular para uso en el tratamiento de trastornos o enfermedades relacionadas con o resultantes de la deficiencia de hierro.

La composición oral de BC-1 o BC-2 de la presente invención comprende hierro que se absorbe fácilmente y es biodisponible de forma eficaz, y es capaz de aumentar la ferritina. Además, se ha demostrado que el cuerpo tolera bien la composición oral de BC-1 o BC-2.

La composición se puede administrar, incluso con el estómago vacío, a todas las categorías de pacientes, incluidas mujeres embarazadas. La composición oral BC-1 o BC-2 exhibe buena palatabilidad y ha demostrado ser química y organolépticamente estable a lo largo del tiempo, es decir, no se han observado cambios de color, olor, sabor y/o sabor.

Las composiciones BC-1 y BC-2 de acuerdo con la invención son una composición en estado sólido formulada en unidades de dosificación. Estado sólido significa que la composición puede existir en forma de gránulos, microgránulos o polvos o escamas. Las composiciones granulares, microgranulares o en polvo se mezclan luego con aditivos y excipientes farmacéuticamente aceptables de calidad farmacéutica o alimentaria para proporcionar un producto final tal como un producto complementario, una composición de dispositivo médico UE reg. 745/2017 o una composición farmacéutica. El producto final puede estar en unidades de dosificación farmacéutica tal como, por ejemplo, bolsitas, comprimidos o cápsulas de granulado.

Los comprimidos pueden tener diferentes formas entre las conocidas en el campo de las formas farmacéuticas, como por ejemplo forma cilíndrica o esferoidal. Los comprimidos pueden tener un peso de 100 a 2000 mg. Los comprimidos pueden recubrirse o revestirse con una o más capas de revestimiento o película capaz de atravesar la barrera gástrica, de acuerdo con procedimientos conocidos.

Las cápsulas de gel pueden tener, por ejemplo, un peso de 200 mg a 1200 mg, una cápsula dura puede tener un peso de 500 a 1000 mg y un comprimido masticable puede tener un peso de 500 a 2000 mg. Las cápsulas pueden consistir en gelatina dura o gelatina blanda o gel blando.

Cada unidad de dosificación es de 5 mg a 50 mg de hierro (III)/día, preferentemente de 10 mg a 45 mg de hierro (III)/día, más preferentemente de 15 mg a 40 mg, incluso más preferentemente de 20 mg a 30 mg. mg, por ejemplo 25 mg, o 27 mg, o 29 mg, de hierro (III)/día.

Como se mencionó, preferentemente la composición oral de BC-1 o BC-2 de la invención es una composición sólida como se describió anteriormente. Sin embargo, si se desea o es necesario, la composición se puede formular en forma líquida, tal como suspensión en agua, preferentemente adicionada con un ácido fisiológicamente aceptable, por ejemplo ácido cítrico.

Las composiciones sólidas de la invención pueden contener, como se mencionó, excipientes y vehículos convencionales fisiológicamente aceptables, tal como diluyentes, agentes de carga, aglutinantes, disgregantes, auxiliares de flujo, lubricantes, etc. Los ejemplos no limitantes de vehículos y excipientes adecuados se describen en ‘Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott, Williams & Wilkins’. Las composiciones de la

invención pueden contener, por ejemplo, derivados de celulosa, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, yeso, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche desnatada en polvo, glicerol. propilenglicol, agua, etanol y similares. La composición también puede contener reactivos tamponadores del pH y agentes humectantes o emulsionantes.

Los excipientes preferentes incluyen hidroxipropilmetilcelulosa y sales magnésicas de ácidos grasos.

Además de los componentes descritos anteriormente, si se desea o es necesario, las composiciones BC-1 y BC-2 de la invención pueden incluir componentes activos adicionales, tal como componentes que pueden ayudar al ingrediente activo a llevar a cabo su acción en el organismo del individuo tratado, tal como vitaminas.

También es un objeto de la invención una composición oral líquida que comprende o, alternativamente, consiste en una composición BC-1 o BC-2 de acuerdo con la invención, agua y ácido cítrico.

La composición oral BC-1 o BC-2, sólida o líquida, de acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente, es útil en terapia, en particular en el tratamiento y prevención de trastornos o enfermedades relacionadas con la deficiencia de hierro en individuos pediátricos, adolescentes, deportistas, hombres, mujeres, mujeres embarazadas y personas mayores ya que previene y contrarresta la anemia y es útil para aumentar los valores de hemoglobina y ferritina. Dicha composición de BC-1 o BC-2 es adecuada para su administración durante un período de 1 a 5 meses, preferentemente de 2 a 4 meses, en individuos pediátricos, adolescentes, deportistas, hombres, mujeres, mujeres embarazadas y ancianos, a una dosis de 10 a 40 mg de hierro (III)/día, preferentemente de 14 a 30 mg de hierro (III)/día, incluso más preferentemente 28 mg de hierro (III)/día.

Las composiciones BC-1 y BC-2 se pueden administrar durante todo el período de embarazo, en particular desde las 12 semanas hasta las 6 semanas después del parto (posparto). La dosis recomendada de hierro (III) es de 10 a 40 mg/día, preferentemente de 14 a 30 mg/día, ventajosamente 28 mg/día.

Preferentemente, en las mezclas BM-1 y BM-2 y en las composiciones BC-1 y BC-2 de la presente invención, dicha i) una sal de pirofosfato de hierro (III) está presente en dichas mezclas en una cantidad en peso de 10 % a 90%, más preferentemente de 25% a 75%, más preferentemente de 35% a 65%, incluso más preferentemente de 40% a 55% en peso, con respecto al peso total de dichas mezclas.

Preferentemente, en las mezclas BM-1 y BM-2 y en las composiciones BC-1 y BC-2 de la presente invención, dicha sal i) sal de pirofosfato de hierro (III) siempre está presente en una cantidad en peso, con respecto al peso total, superior al 10% y menos del 75%, en peso

Preferentemente, las mezclas de BM-1 y BM-2 y las composiciones de BC-1 y BC-2 de la presente invención están ambas en forma sólida, por ejemplo, en forma de polvos o gránulos, y se administran la forma, por ejemplo, de comprimidos, cápsulas, sobres o barritas.

Los polvos y gránulos de las mezclas BM-1 y BM-2, así como de las composiciones BC-1 y BC-2 de la presente invención, se producen mediante un proceso que emplea equipos y técnicas conocidos por el experto en la materia, en el que los componentes individuales i)-ii)-iii) en estado sólido se mezclan y procesan en seco sin utilizar soluciones líquidas ni agua.

Preferiblemente, en las mezclas BM-1 y BM-2 y en las composiciones BC-1 y BC-2 de la presente invención, el pirofosfato de hierro está presente en una proporción molar superior a 1 respecto al pirofosfato de sodio, preferiblemente pirofosfato tetrasódico; ((FePP:NaPP) > 1); o el pirofosfato de hierro está presente en una proporción molar superior a 1 respecto al pirofosfato de sodio, preferiblemente pirofosfato tetrasódico; o el pirofosfato de hierro está presente en una proporción de equivalentes superior a 1 ((FePP:NaPP) > 1 equivalente)).

Preferiblemente, la relación en peso FePP:NaPP es mayor que 1 y 15; más preferiblemente, dicha relación en peso es de 2 a 10; aún más preferiblemente, dicha relación en peso es de 3 a 6; aún más preferiblemente, dicha relación en peso puede ser 3,5; 4; 4,5; 5; o 5,5.

Preferiblemente, la relación molar o milimolar FePP:NaPP es mayor que 1 y 15; más preferiblemente, dicha relación molar o milimolar es de 2 a 10; aún más preferiblemente, dicha relación molar o milimolar es de 3 a 6; aún más preferiblemente, dicha relación molar o milimolar puede ser 3,5; 4; 4,5; 5; o 5,5.

Preferiblemente, la relación de equivalentes FePP:NaPP es mayor que 1 y 15; más preferiblemente, dicha relación de equivalentes es de 2 a 10. Aún más preferiblemente, dicha relación de equivalentes es de 3 a 6, o incluso más preferiblemente, dicha relación de equivalentes puede ser de 3,5; 4; 4,5; 5; o 5,5.

La presente invención tiene por objeto un proceso para la preparación de una mezcla BM-1 y BM-2 y una composición BC-1 y BC-2, donde dicho proceso comprende al menos una etapa de mezcla de los componentes individuales i) y/o ii) y/o iii) en estado sólido para obtener dicha mezcla y dicha composición en estado sólido, preferiblemente en forma de polvos o gránulos.

<u>Tercer aspecto de la invención - aspecto C</u>

En otro de sus aspectos, aspecto C1, es objeto de la invención una mezcla CM-1 compuesta por:

- i) una sal de pirofosfato de hierro (III);
- al menos una lecitina;
- al menos una goma arábiga (o goma de acacia); y

- iii) una sal de pirofosfato de sodio o potasio, preferentemente pirofosfato tetrasódico.

En otro de sus aspectos, aspecto C2, es objeto de la invención una mezcla de CM-2 compuesta por:

- i) una sal de pirofosfato de hierro (III);
- al menos una lecitina;
- al menos una goma arábiga (o goma de acacia);
- iii) una sal de pirofosfato de sodio, preferentemente pirofosfato tetrasódico; y
- ii) una sal de pirofosfato de hierro (III)-sodio.

Preferentemente, la mezcla CM-1 o CM-2 de la presente invención puede comprender además un componente adicional seleccionado entre almidones vegetales. Preferentemente, el almidón vegetal se selecciona, por ejemplo, preferentemente entre almidones de arroz o de maíz o de girasol o de soja, o mezclas de los mismos. Por ejemplo, el almidón preferente es un almidón de arroz tal como almidón de arroz nativo gelatinizado o pregelatinizado. Por ejemplo, un almidón de arroz pregelatinizado que puede usarse tiene un número CAS 9005-25-8; EINECS 232-679-6 con un contenido de humedad del 10% a 20%, por ejemplo aproximadamente el 15%; a tamaño de partícula (distribución del tamaño de partícula) D10 µm máx. 20; D50 µm máx. 75 y D90 µm máx. 175. Un producto comercial que reúne estas características es Remyline AX-FG-P de la empresa ADEA Srl.

Preferentemente, otro tipo de almidón de arroz pregelatinizado que se puede usar en mezclas CM-1 o CM-2 puede tener las siguientes características físico-químicas: contenido de humedad de 1% a 10%; contenido de proteínas de 0,1% a 1,5%; contenido de cenizas de 0,1% a 1%; pH (solución al 10%) de 5,5 a 7,5; densidad 0,40-0,48 g/cm^3; contenido de almidón como mínimo de 95 % a 99 % y contenido de grasa de 0,01 % a 0,1 %.

Preferentemente, el almidón vegetal gelatinizado o pregelatinizado está presente en las mezclas CM-1 y CM-2 en una cantidad en peso de 1% a 50%, preferentemente de 10% a 40%, más preferentemente de 15% a 35%, incluso más preferentemente de 20% a 30% en peso, con respecto al peso total de las composiciones CC-1 y CC-2.

Pirofosfato de hierro (III), pirofosfato de hierro (III)-sodio y pirofosfato de sodio son todos sales o compuestos conocidos en la técnica anterior.

Preferentemente, dicha goma arábiga o goma de acacia está presente en dicha mezcla CM-1 o CM-2 en una cantidad en peso que varía de 5% a 45%, preferentemente de 10% a 40%, más preferentemente de 15% a 35%, incluso más preferentemente de 20% a 30% en peso, con respecto al peso total de dicha mezcla.

El pirofosfato de hierro (III), el pirofosfato de hierro (III)-sodio y el pirofosfato de sodio son todos sales o compuestos conocidos en la técnica anterior y, a una temperatura de 25ºC, todos se presentan en forma sólida, por ejemplo como polvo o gránulos.

Preferentemente, dicho i) pirofosfato de hierro (III) de acuerdo con la invención es una sal hidratada y, preferentemente, tiene una fórmula química, por ejemplo, del tipo [Fe_4 (P_2O_7)3xH_2 O] (CAS RN. 10058-44 -3, peso molecular del material seco 745,22) y, preferentemente, puede tener un contenido de hierro de 18% a 24%, incluso más preferentemente de 20% a 22% en peso, con respecto al peso total de la molécula.

Preferentemente, dicho ii) pirofosfato de hierro (III)-sodio es una sal y, preferentemente, tiene una fórmula química, por ejemplo del tipo Fe(III)NaO_7P_2 (CAS RN. 10045-87-1).

Preferentemente, dicho iii) pirofosfato de sodio es una sal y, preferentemente, puede estar en forma de, por ejemplo, un pirofosfato tetrasódico que tiene una fórmula química, por ejemplo, del tipo $Na_4P_2O_7$ (CAS RN. 1269628-79-6) por ejemplo en forma anhidra, semihidratada o hidratada o de otro modo con un número de moléculas de agua conocidas por el experto en el campo. El pirofosfato tetrasódico, a una temperatura y presión ambiente de 25°C y 1 atmósfera, se presenta como un sólido incoloro, inodoro y soluble en agua y está codificado en la lista de aditivos alimentarios como E450. El pirofosfato tetrasódico se utiliza normalmente en la industria alimentaria.

Preferentemente, dicha sal i) sal de pirofosfato de hierro (III) de acuerdo con la invención está presente en la mezcla CM-1 o CM-2 en una cantidad en peso de 10% a 90%, preferentemente de 25% a 75%, más preferentemente de 35% a 65%, incluso más preferentemente de 40% a 55% en peso, con respecto al peso total de dicha mezcla.

Preferentemente, dicha ii) sal de pirofosfato de hierro (III)-sodio de acuerdo con la invención está presente en la mezcla CM-1 o CM-2 en una cantidad en peso de 0,1% a 50%, preferentemente de 1% a 35%, más preferentemente de 5% a 30%, incluso más preferentemente de 10% a 25% en peso, con respecto al peso total de dicha mezcla.

Preferentemente, dicha iii) sal de sodio o pirofosfato de potasio, preferentemente en forma de fosfato tetrasódico, de acuerdo con la invención está presente en la mezcla CM-1 o CM-2 en una cantidad en peso de 0,1% a 50%, preferentemente de 1% a 35%, más preferentemente de 5% a 30%, aún más preferentemente de 10% a 25% en peso, con respecto al peso total de dicha mezcla.

El término 'lecitina' es conocido por la técnica y está categorizado como aditivo alimentario E322 de acuerdo con la Directiva Núm. 95/2/CE de 20 de febrero de 1995, publicada en el O.J. No. L61 de 18 de septiembre de 1995.

La lecitina, por sus propiedades físico-químicas, realiza principalmente una función emulsionante y, además, al ser también rica en antioxidantes naturales, también tiene una función antioxidante secundaria.

La Directiva Núm. 2008/84/CE de 27 de agosto de 2008 (publicada en O.J. de la Comunidad Europea Núm. L253) establece los criterios de pureza que debe tener la lecitina para ser considerada de calidad alimentaria (E322): Insoluble en acetona (prácticamente la parte activa de la lecitina): 60% mínimo; Humedad: 2% máximo; Número de acidez: 35 máximo; Número de peróxido: 10 máximo; Insoluble en tolueno (prácticamente impurezas): 0,3% máximo.

Químicamente, la lecitina es una mezcla de ácido fosfórico, colina, ácidos grasos, glicerol, glicolípidos, triglicéridos y fosfolípidos.

Los fosfolípidos constituyen los componentes principales de las lecitinas; se derivan de la estructura de los triglicéridos, en los que un ácido graso es reemplazado por un grupo fosfato, confiriendo una carga negativa y, por tanto, polaridad, a la molécula; dicha molécula tiene el nombre genérico de fosfátido. Una molécula orgánica más compleja, habitualmente serina, colina, etanolamina, inositol o un solo átomo de hidrógeno, está unida al grupo fosfato a través de un enlace éster, lo que da como resultado un fosfolípido llamado respectivamente fosfatidilserina, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol o ácido fosfatídico. En un sentido más estricto, la fosfatidilcolina suele denominarse lecitina.

Los fosfolípidos se caracterizan por una cabeza polar soluble en agua, que se disuelve bien en agua, mientras que los dos ácidos grasos saturados representan las dos colas apolares, no solubles en agua pero lipófilas. Estas moléculas se denominan anfipáticas y cuando están en presencia de agua y grasa, se disponen entre las moléculas de grasa y agua, emulsionándolas. Por tanto, la lecitina es un emulsionante natural.

La lecitina utilizada de acuerdo con la invención es una lecitina en polvo, no hidrolizada, y se selecciona preferentemente entre la lecitina de girasol y/o maíz y/o soja y/o maíz y/o arroz, o sus mezclas.

La lecitina utilizada de acuerdo con la invención es una lecitina en polvo que tiene un contenido de agua de 1,5% a 4,5%, preferentemente de 2 a 4%, incluso más preferentemente de 2,5% a 3,5%. Preferentemente, la lecitina utilizada es lecitina de girasol en polvo.

En una realización, la lecitina de girasol tiene una cantidad de glucosa de 20% a 60%, preferentemente de 30% a 50%, por ejemplo aproximadamente el 45% en peso.

Una lecitina de girasol que puede utilizarse en el contexto de la presente invención puede tener la siguiente composición en peso (análisis físico-químico): lecitina de girasol del 40% a

50%, carbohidratos del 40% a 50% (por ejemplo, aproximadamente el 42%), proteína de 6% a 10%, cenizas de 3% a 8%, humedad de 2% a 5% y agente de fluidez de 0,5% a 1,5%.

La lecitina está presente en la composición oral de la presente invención en una cantidad en peso de 0,1% a 10%, preferentemente de 0,5% a 5%, más preferentemente de 1% a 4%, incluso más preferentemente de 1,5% a 3,5% por peso, con respecto al peso total de la composición.

El término "goma arábiga" es conocido en la técnica y designa una goma natural también conocida como goma de acacia, porque se extrae de dos especies de acacia, Acacia senegal y Acacia seyal.

La goma arábiga está disponible comercialmente y, en el contexto de la presente invención, se puede utilizar, por ejemplo, goma derivada de Acacia senegal del tipo E414.

Preferentemente se puede utilizar, por ejemplo, una goma arábiga (acacia) del tipo E414, que se presenta como un polvo blanco y tiene un número CAS 9000-01-5 y un número EINECS 232-519-5, un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 350.000, una viscosidad de aproximadamente 60-130 mPas (sol. 25%) y es prácticamente insoluble en etanol (96%).

Es un objeto de la presente invención una mezcla (CM-1 o CM-2) que comprende o, alternativamente, que consiste en:

- i) una sal de pirofosfato de hierro (III);
- al menos una lecitina;
- al menos una goma arábiga o de acacia; y
- iii) una sal de pirofosfato de sodio o potasio.

Preferentemente, dicha mezcla comprende también ii) una sal de pirofosfato de hierro (III) y sodio; preferentemente dicho ii) una sal de pirofosfato de hierro (III)-sodio está presente en dicha mezcla en una cantidad en peso de 0,1% a 50%, preferentemente de 1% a 35%, más preferentemente de 5% a 30%, incluso más preferentemente de 10% a 25% en peso, con respecto al peso total de dicha mezcla.

Preferentemente, dicha mezcla también comprende un almidón, preferentemente dicho almidón es un almidón vegetal seleccionado del grupo que comprende o, alternativamente, consiste en almidón de arroz, almidón de maíz, almidón de girasol o almidón de soja, más preferentemente dicho almidón vegetal es un almidón de arroz pregelatinizado.

Preferentemente, dicho almidón está presente en dicha mezcla en una cantidad en peso de 1% a 50%, preferentemente de 10% a 40%, más preferentemente de 15% a 35%, incluso más preferentemente de 20% a 30% en peso, con respecto al peso total de dicha mezcla.

Preferentemente, dicha sal i) sal de pirofosfato de hierro (III) está presente en dicha mezcla en una cantidad en peso de 10% a 90%, preferentemente de 25% a 75%, más

preferentemente de 35% a 65%, incluso más preferentemente de 40% a 55% en peso, con respecto al peso total de dicha mezcla.

Preferentemente, dicha al menos una lecitina es una lecitina vegetal, preferentemente dicha lecitina vegetal se selecciona del grupo que comprende o alternativamente consiste en una lecitina de girasol, maíz, soja o arroz; preferentemente dicha al menos una lecitina está presente en dicha mezcla en una cantidad en peso de 0,1% a 10%, preferentemente de 0,5% a 5%, más preferentemente de 1% a 4%, incluso más preferentemente de 1,5% a 3,5% en peso, con respecto al peso total de dicha mezcla.

Preferentemente, dicha goma arábiga o goma de acacia está presente en dicha mezcla en una cantidad en peso de 5% a 45%, preferentemente de 10% a 40%, más preferentemente de 15% a 35%, incluso más preferentemente de 20% a 30% en peso, con respecto al peso total de dicha mezcla.

Preferentemente, dicha iii) sal de pirofosfato de sodio o potasio, preferentemente en forma de pirofosfato tetrasódico, está presente en dicha mezcla en una cantidad en peso de 0,1% a 50%, preferentemente de 1% a 35%, más preferentemente de 5 % a 30%, incluso más preferentemente de 10% a 25% en peso, con respecto al peso total de dicha mezcla.

Preferentemente, dicha mezcla es para uso en terapia; preferentemente, dicha mezcla es para uso en un procedimiento de tratamiento y/o prevención de condiciones de deficiencia de hierro total o relativa, particularmente para uso en el tratamiento de trastornos o enfermedades relacionadas con o resultantes de la deficiencia de hierro.

Es un objeto de la presente invención una composición (CC-1 o CC-2) que comprende una mezcla (CM-1 o CM-2) como se describió anteriormente y opcionalmente al menos un excipiente y/o vehículo de calidad farmacéutica o alimentaria; preferentemente dicha composición está en forma sólida en unidades de dosificación oral.

También es un objeto de la invención una composición de CC-1 que comprende, o alternativamente consiste en, la mezcla de CM-1, junto con al menos un excipiente y/o vehículo de calidad farmacéutica o alimentaria.

La invención también se refiere a una composición de CC-2 que comprende, o alternativamente consiste en, la mezcla de CM-2, junto con al menos un excipiente y/o vehículo de calidad farmacéutica o alimentaria.

Las composiciones CC-1 y CC-2 son adecuadas para administración oral.

Las composiciones orales CC-1 y CC-2 de acuerdo con la invención son para uso en condiciones de deficiencia de hierro total o relativa, en particular para uso en el tratamiento de trastornos o enfermedades relacionadas con o resultantes de la deficiencia de hierro.

Las composiciones orales CC-1 y CC-2 de la presente invención preferentemente no contienen un ácido graso de diglicerol.

Las composiciones orales CC-1 y CC-2 de acuerdo con la invención son preferentemente una composición en estado sólido, formulada en unidades de dosificación. Estado sólido significa que la composición puede existir en forma de gránulos o polvos. Luego, las composiciones granulares o en polvo se mezclan con aditivos y excipientes farmacológicamente aceptables para proporcionar un producto final tal como un producto complementario, dispositivo médico o composición farmacéutica. El producto final puede estar en unidades de dosificación farmacéutica tal como gránulos, bolsita, comprimido o cápsula.

Los comprimidos pueden tener diferentes formas entre las conocidas en el campo de las formas farmacéuticas, como por ejemplo forma cilíndrica o esferoidal. Los comprimidos pueden variar en peso de 100 a 2000 mg. Los comprimidos pueden recubrirse o revestirse con una o más capas de revestimiento o película capaz de atravesar la barrera gástrica, de acuerdo con procedimientos conocidos.

Por ejemplo, las cápsulas de gel pueden pesar entre 200 y 1200 mg, una cápsula dura puede pesar entre 500 y 1000 mg y un comprimido masticable puede pesar entre 500 y 2000 mg. Las cápsulas pueden estar hechas de gelatina dura o gelatina blanda o gel blando.

Preferentemente, la composición oral de la invención es una composición sólida como se describe anteriormente. Sin embargo, si se desea o es necesario, la composición se puede formular en forma líquida, por ejemplo como una suspensión en agua, preferentemente adicionada con un ácido fisiológicamente aceptable, por ejemplo ácido cítrico.

Las composiciones sólidas de la invención pueden contener, como mencionó, excipientes y vehículos convencionales fisiológicamente aceptables, tal como diluyentes, agentes de carga, aglutinantes, disgregantes, auxiliares de flujo, lubricantes, etc. Los ejemplos no limitantes de vehículos y excipientes adecuados se describen en ‘Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott, Williams & Wilkins’. Por ejemplo, las composiciones de la invención pueden incluir derivados de celulosa, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, yeso, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche desnatada en polvo, glicerol, propileno, glicol, agua, etanol y similares. La composición también puede contener reactivos tamponadores del pH y agentes humectantes o emulsionantes.

Además de los componentes descritos más arriba, si se desea o es necesario, las composiciones de la invención pueden incluir componentes activos adicionales, por ejemplo componentes que pueden ayudar al ingrediente activo a llevar a cabo su acción en el organismo del individuo tratado, tal como vitaminas.

La composición para uso oral, sólida o líquida, de acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente, es útil en el tratamiento y prevención de trastornos o enfermedades relacionadas con la deficiencia de hierro en individuos pediátricos, adolescentes, deportistas, hombres, mujeres, embarazadas. mujeres y personas mayores ya que previene y contrarresta la anemia y es útil para aumentar los valores de hemoglobina y ferritina. Dicha composición es adecuada para su administración durante un período de 1 a 5 meses, preferentemente de 2 a 4 meses, en individuos pediátricos, adolescentes, deportistas, hombres, mujeres, mujeres embarazadas y ancianos, a una dosis de 10 a 40 mg de hierro(III)/día, preferentemente de 14 a 30 mg de hierro (III)/día, incluso más preferentemente 28 mg de hierro (III)/día.

También es un objeto de la invención un suplemento de hierro que comprende una composición de CC-1 o CC-2 de la invención, posiblemente junto con otros componentes, por ejemplo minerales y/o vitaminas.

También es un objeto de la invención un procedimiento para el tratamiento y/o prevención de trastornos o enfermedades relacionados con la deficiencia de hierro, que comprende administrar una composición de CC-1 o CC-2 a un individuo que lo necesita de acuerdo con la invención.

Las composiciones CC-1 y CC-2 de la invención comprenden pirofosfato de hierro (III) en una cantidad de 30 a 70%, preferentemente de 35 a 55%, incluso más preferentemente de 40 a 50% en peso, con respecto al peso total de la composición. .

El solicitante ha descubierto inesperadamente que la adición de una sal de pirofosfato de sodio o potasio, por ejemplo un pirofosfato tetrasódico, a las composiciones descritas en los documentos WO2014/009806 y WO2015/033216 y comercializadas con el nombre comercial "Sideral®" de una manera completamente inesperada aumenta significativamente absorción de hierro a través del aumento de ferritina.

Este sorprendente resultado se describirá y demostrará en detalle en la sección experimental siguiente.

El pirofosfato de sodio está presente preferentemente como pirofosfato tetrasódico y está presente, en la composición oral CC-1 o CC-2 de la presente invención, en una cantidad de 0,1 a 30 %, preferentemente de 1 a 20 %, incluso más preferentemente de 12 % a 16% en peso, con respecto al peso total de la composición.

Por lo tanto, la composición oral CC-1 de la presente invención comprende o alternativamente consiste en pirofosfato de hierro (III), una lecitina, por ejemplo una lecitina del tipo E322, al menos una goma arábiga (o goma de acacia) y pirofosfato de sodio, preferentemente pirofosfato tetrasódico en las cantidades porcentuales en peso anteriores.

La composición oral CC-2 de la presente invención comprende, por lo tanto, o, alternativamente, se compone de pirofosfato de hierro (III), una lecitina, por ejemplo, una lecitina del tipo E322, al menos una goma arábiga (o goma de acacia), pirofosfato de sodio, preferentemente pirofosfato tetrasódico y pirofosfato de hierro (III)-sodio, en las cantidades porcentuales en peso anteriores.

Como se mencionó, la composición oral de CC-1 o CC-2 de la presente invención también puede incluir otros componentes, excipientes y vehículos convencionales fisiológicamente aceptables.

Preferentemente, la composición oral CC-1 o CC-2 de la presente invención puede incluir adicionalmente un componente adicional seleccionado entre almidones vegetales.

El almidón vegetal se selecciona preferentemente entre almidón de arroz o almidón de maíz. Preferentemente, el almidón es almidón de arroz; más preferentemente, el almidón de arroz es almidón de arroz nativo gelatinizado o pregelatinizado.

Un almidón de arroz pregelatinizado que se puede utilizar en el alcance de la presente invención puede tener las siguientes características químicas/físicas: contenido de humedad no superior al 7%; contenido de proteínas no superior al 1%; contenido de cenizas no superior al 1%; pH (solución al 10%) entre 5,5 y 7,5; densidad 0,40-0,48 g/cm3; contenido de almidón no superior al 97% y contenido de grasa no superior al 0,1%. Por ejemplo, se puede utilizar almidón de arroz pregelatinizado.

El almidón vegetal gelatinizado o pregelatinizado está presente en la composición sólida en una cantidad de 10 a 40%, preferentemente de 15 a 35%, incluso más preferentemente de 20 a 30% en peso, con respecto al peso total de las composiciones CC-1 y CC-2.

La composición oral CC-1 de la presente invención comprende o alternativamente consiste en sales de hierro (III), una lecitina, por ejemplo, una lecitina del tipo E322, al menos una goma arábiga (o goma de acacia), pirofosfato sódico, preferentemente pirofosfato tetrasódico y, preferentemente, un almidón vegetal, en las cantidades porcentuales en peso anteriores.

La composición oral CC-2 de la presente invención comprende o alternativamente consiste en sales de hierro (III), una lecitina, por ejemplo una lecitina del tipo E322, al menos una goma arábiga (o goma de acacia), pirofosfato sódico, preferentemente pirofosfato tetrasódico, hierro (III)-pirofosfato de sodio y, preferentemente, un almidón vegetal, en las cantidades porcentuales en peso anteriores.

También es objeto de la presente invención un primer procedimiento para preparar una composición oral de CC-1 o CC-2 de la presente invención.

Un primer procedimiento de la presente invención se dirige a la preparación de una composición oral que comprende o, alternativamente, que consiste en pirofosfato de hierro

(III), una lecitina de girasol, goma arábiga, pirofosfato tetrasódico, un almidón vegetal, preferentemente almidón de arroz pregelatinizado, y posiblemente pirofosfato de hierro (III)-sodio, en las cantidades porcentuales en peso anteriores.

Dicho primer procedimiento de la presente invención comprende o, alternativamente, consiste en una serie de etapas de procesamiento mediante las cuales se recubre, envuelve o encapsula pirofosfato de hierro (III) con dicha lecitina y/o dicha goma arábiga y/o dicho almidón vegetal.

Preferentemente, el pirofosfato de hierro (III) en estado sólido se pone en contacto en orden con dicha goma arábiga, luego con dicha lecitina, luego con dicho pirofosfato tetrasódico y finalmente con dicho almidón vegetal.

El pirofosfato de hierro (III), la lecitina, la goma arábiga, el pirofosfato tetrasódico, posiblemente el pirofosfato de hierro (III)-sodio y el almidón utilizados en el procedimiento de la invención tienen las características y propiedades definidas anteriormente.

El almidón en forma de almidón gelatinizado o pregelatinizado tiene la ventaja de ser más fluido y fluido, lo que permite dosificarlo con precisión sin provocar errores ni variaciones de peso. También está distribuido de forma más uniforme y homogénea. Finalmente, el almidón pregelatinizado mejora la biodisponibilidad del catión de hierro, ya que el compuesto resultante se disuelve mejor a temperaturas que varían de 15 a 30°C (presión 1 atmósfera), preferentemente de 20 a 25°C, incluso más preferentemente de 18 a 23°C.

Al finalizar dicho primer procedimiento de preparación, se obtiene una composición oral CC-1 o CC-2 de la presente invención, que comprende o alternativamente consiste en pirofosfato de hierro (III), una lecitina de girasol, goma arábiga, pirofosfato tetrasódico, posiblemente pirofosfato de sodio -hierro (III) (CC-2) y un almidón de arroz pregelatinizado, en las cantidades porcentuales en peso anteriores.

Específicamente, mediante dicho primer procedimiento de preparación, se obtiene una composición sólida CC-1 o CC-2 de la presente invención, que comprende o alternativamente consiste en pirofosfato de hierro (III), una lecitina de girasol E322, goma arábiga, pirofosfato tetrasódico, eventualmente pirofosfato de hierro (III)-sodio (CC-2) y un almidón de arroz pregelatinizado, en las cantidades porcentuales en peso anteriores.

El Solicitante ha descubierto que para mejorar aún más la absorción del catión de hierro, es útil reducir tanto como sea posible la cantidad en peso de lecitina a usar en el procedimiento para preparar la composición sólida de la presente invención.

Además, el solicitante descubrió que para mejorar aún más la absorción de cationes de hierro, es importante utilizar una cantidad específica en peso de goma arábiga en combinación con una cantidad reducida en peso de lecitina.

Ventajosamente, la relación en peso de goma arábiga y lecitina está comprendida entre 40:1 y 10:1. En una realización, dicha relación está entre 35:1 y 15:1; en cada caso la lecitina está presente en la composición en una cantidad en peso de 0,01% a 10%, preferentemente de 0,1% a 5%, más preferentemente de 0,5% a 2,5%, incluso más preferentemente de 0,8% a 1,2%.

Los detalles del primer procedimiento de la invención se dan en la Sección Experimental de la presente invención.

También es un objeto de la presente invención un segundo procedimiento para preparar una composición oral de CC-1 o CC-2 de la presente invención.

Un segundo procedimiento de la presente invención está dirigido a la preparación de una composición sólida CC-1 o CC-2 que comprende o, alternativamente, que consiste en una sal de hierro, goma arábiga, una lecitina, pirofosfato tetrasódico, posiblemente hierro (III)-pirofosfato de sodio (CC-2) y un almidón gelatinizado o pregelatinizado.

Dicho segundo procedimiento de la presente invención comprende o, alternativamente, consiste en una tecnología desarrollada para crear un revestimiento o encapsulación alrededor del hierro con el fin de mejorar la estabilidad y biodisponibilidad del catión.

En la práctica, dicho segundo procedimiento implica la formación de aglomerados o gránulos que comprenden pirofosfato de hierro (III), goma arábiga, lecitina, pirofosfato tetrasódico, posiblemente pirofosfato de hierro (III)-sódico y un almidón gelatinizado o pregelatinizado. Todos estos componentes tienen las características anteriores.

La goma arábiga y la lecitina actúan favoreciendo la absorción de la sal y, en consecuencia, del catión hierro contenido en dicha sal. La mezcla con lecitina y almidón da como resultado la formación de aglomerados "quiméricos" capaces de proteger y blindar del ácido gástrico el catión de hierro contenido en la sal de pirofosfato.

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

La composición oral obtenida mediante los procedimientos de la presente invención tiene un tamaño de partícula (que se entiende como el tamaño medio de partícula medido mediante equipos y técnicas disponibles) del tipo D50 de aproximadamente 20,5 µm (micrómetro µm, 10-6 metros); por ejemplo, puede tener una distribución de tamaño de partículas del tipo D10 de aproximadamente 1,8 µm, D50 de aproximadamente 20,5 µm y D90 de aproximadamente 108 µm.

La composición sólida de la presente invención tiene un contenido de hierro (III) entre 60 mg/g y 140 mg/g, preferentemente entre 80 mg/g y 120 mg/g, incluso más preferentemente entre 90 y 110 mg/g.

La composición oral CC-1 o CC-2 de acuerdo con la invención es para uso en condiciones de deficiencia de hierro total o relativa, en particular para uso en el tratamiento de trastornos o enfermedades relacionadas con o resultantes de la deficiencia de hierro.

La composición oral CC-1 o CC-2 de la presente invención comprende hierro que se absorbe fácilmente y es biodisponible eficazmente, y capaz de aumentar la ferritina. Además, se ha demostrado que el organismo tolera bien la composición oral CC-1 o CC-2. La composición se puede administrar, incluso con el estómago vacío, a todas las categorías de pacientes, incluidas mujeres embarazadas. La composición oral CC-1 o CC-2 tiene una buena palatabilidad y se ha demostrado que es estable en el tiempo química y organolépticamente, es decir, no se han observado cambios de color, olor, gusto y/o sabor.

Las composiciones CC-1 y CC-2 de acuerdo con la invención son una composición en estado sólido formulada en unidades de dosificación. Estado sólido significa que la composición puede existir como gránulos o polvos. Luego, las composiciones granulares o en polvo se mezclan con aditivos y excipientes farmacológicamente aceptables para proporcionar un producto final tal como un producto complementario, un dispositivo médico o una composición farmacéutica. El producto final puede estar en unidades de dosificación farmacéutica tal como gránulos, bolsita, comprimido o cápsula.

Los comprimidos pueden tener diferentes formas entre las conocidas en el campo de las formas farmacéuticas, como por ejemplo forma cilíndrica o esferoidal. Los comprimidos pueden variar en peso entre 200 y 2000 mg. Los comprimidos pueden recubrirse o revestirse con una o más capas de revestimiento o película capaz de atravesar la barrera gástrica, de acuerdo con procedimientos conocidos.

Por ejemplo, las cápsulas de gel pueden pesar 500 mg, una cápsula dura puede pesar entre 800 y 1000 mg y un comprimido masticable puede tener un peso entre 1000 y 2000 mg. Las cápsulas pueden estar hechas de gelatina dura o gelatina blanda o gel blando.

Cada unidad de dosificación incluye de 5 a 50 mg de hierro (III), preferentemente de 10 a 40 mg.

Preferentemente, la composición oral CC-1 o CC-2 de la invención es una composición sólida como se describe anteriormente. Sin embargo, si se desea o es necesario, la composición se puede formular en forma líquida, por ejemplo, como suspensión en agua, preferentemente adicionada con un ácido fisiológicamente aceptable, por ejemplo ácido cítrico.

Las composiciones sólidas de la invención pueden contener, como se mencionó, excipientes y vehículos convencionales fisiológicamente aceptables, tal como diluyentes, agentes de carga, aglutinantes, disgregantes, sustancias para promover el flujo, lubricantes, etc. Los ejemplos no limitantes de vehículos y excipientes adecuados se describen en "Remington:

The Science and Practice of Pharmacy, 21° Ed., Lippincott, Williams & Wilkins". Por ejemplo, las composiciones de la invención pueden incluir derivados de celulosa, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, yeso, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche desnatada en polvo, glicerol, propileno, glicol, agua, etanol y similares. La composición también puede contener reactivos tamponadores del pH y agentes humectantes o emulsionantes.

Los excipientes preferentes incluyen hidroxipropilmetilcelulosa y sales magnésicas de ácidos grasos.

Además de los componentes descritos anteriormente, si se desea o es necesario, las composiciones CC-1 y CC-2 de la invención pueden incluir componentes activos adicionales tal como componentes que pueden ayudar al ingrediente activo a llevar a cabo su acción en el organismo del individuo tratado, como las vitaminas.

También es un objeto de la invención una composición oral líquida que comprende o, alternativamente, consiste en una composición CC-1 o CC-2 de acuerdo con la invención, agua y ácido cítrico.

La composición CC-1 o CC-2 para uso oral, sólida o líquida, de acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente, es útil en el tratamiento y prevención de trastornos o enfermedades relacionadas con la deficiencia de hierro en individuos pediátricos, adolescentes, deportistas, hombres, mujeres, mujeres embarazadas y personas mayores ya que previene y contrarresta la anemia y es útil para aumentar los valores de hemoglobina y ferritina. Dicha composición de CC-1 o CC-2 es adecuada para administración durante un período de 1 a 5 meses, preferentemente de 2 a 4 meses, en individuos pediátricos, adolescentes, deportistas, hombres, mujeres, mujeres embarazadas y ancianos, a una dosis de 10 a 40 mg de hierro (III)/día, preferentemente de 14 a 30 mg de hierro (III)/día, incluso más preferentemente 28 mg de hierro (III)/día.

Las composiciones CC-1 y CC-2 se pueden administrar durante el período de embarazo, en particular desde las 12 semanas hasta las 6 semanas después del parto. La dosis recomendada de hierro (III) es de 10 a 40 mg/día, preferentemente entre 14 y 30 mg/día, ventajosamente 28 mg/día.

También es un objeto de la invención un suplemento de hierro que comprende una composición de CC-1 o CC-2 de la invención, posiblemente junto con otros componentes, por ejemplo minerales y/o vitaminas.

También es un objeto de la invención un procedimiento para el tratamiento y/o prevención de trastornos o enfermedades relacionadas con la deficiencia de hierro, que incluye administrar una composición de CC-1 o CC-2 a un individuo que lo necesita de acuerdo con la invención.

El Solicitante ha realizado numerosos estudios experimentales y ha podido observar que las mezclas y composiciones de la invención presentan un rendimiento mejorado en comparación con las composiciones disponibles comercialmente e incluso en comparación con las composiciones comercializadas con el nombre comercial 'Sideral®'.

Los detalles de los ensayos realizados y los resultados obtenidos se proporcionan en la Sección Experimental a continuación, que ilustra realizaciones representativas de la invención de manera no limitante.

Las realizaciones de la presente invención se proporcionan a continuación.

Preferentemente, en las mezclas CM-1 y CM-2 y en las composiciones CC-1 y CC-2 de la presente invención, dicha i) una sal de pirofosfato de hierro (III) está presente en dichas mezclas en una cantidad en peso de 10% a 90%, más preferentemente de 25% a 75%, más preferentemente de 35% a 65%, incluso más preferentemente de 40% a 55% en peso, con respecto al peso total de dichas mezclas.

Preferentemente, en las mezclas CM-1 y CM-2 y en las composiciones CC-1 y CC-2 de la presente invención, dicha sal i) sal de pirofosfato de hierro (III) siempre está presente en una cantidad en peso, con respecto a el peso total, superior al 10% y menos del 75%, en peso.

Preferentemente, las mezclas CM-1 y CM-2 y las composiciones CC-1 y CC-2 de la presente invención están ambas en forma sólida, por ejemplo, como polvos o gránulos, y se administran en forma de, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, bolsitas o barras. Los polvos y gránulos, de las mezclas CM-1 y CM-2 y de las composiciones CC-1 y CC-2 de la presente invención, se producen mediante un proceso que emplea equipos y técnicas conocidos por el experto en la materia, en el que los componentes individuales i)-ii)-iii) en estado sólido se mezclan y procesan en seco sin el uso de soluciones líquidas o agua.

Preferiblemente, en las mezclas CM-1 y CM-2 y en las composiciones CC-1 y CC-2 de la presente invención, el pirofosfato de hierro está presente en una relación en peso mayor que 1, con respecto al pirofosfato de sodio, preferiblemente pirofosfato tetrasódico; ((FePP:NaPP) > 1); o el pirofosfato de hierro está presente en una relación molar mayor que 1, con respecto al pirofosfato de sodio, preferiblemente pirofosfato tetrasódico; o el pirofosfato de hierro está presente en una relación de equivalentes mayor que 1 ((FePP:NaPP) > 1 equivalente)).

Preferiblemente, la relación en peso FePP:NaPP es mayor que 1 y 15; más preferiblemente, dicha relación en peso es de 2 a 10; aún más preferiblemente, dicha relación en peso es de 3 a 6; aún más preferiblemente, dicha relación en peso puede ser 3,5; 4; 4,5; 5; o 5,5.

Preferiblemente, la relación molar o milimolar FePP:NaPP es mayor que 1 y 15; más preferiblemente, dicha relación molar o milimolar es de 2 a 10; aún más preferiblemente,

dicha relación molar o milimolar es de 3 a 6; aún más preferiblemente, dicha relación molar o milimolar puede ser 3,5; 4; 4,5; 5; o 5,5.

Preferiblemente, la relación de equivalentes FePP:NaPP es mayor que 1 y 15; más preferiblemente, dicha relación de equivalentes es de 2 a 10. Aún más preferiblemente, dicha relación de equivalentes es de 3 a 6, o incluso más preferiblemente, dicha relación de equivalentes puede ser de 3,5; 4; 4,5; 5; o 5,5.

La presente invención tiene por objeto un proceso para la preparación de una mezcla CM-1 y CM-2 y una composición CC-1 y CC-2, donde dicho proceso comprende al menos una etapa de mezcla de los componentes individuales i) y/o ii) y/o iii) en estado sólido para obtener dicha mezcla y dicha composición en estado sólido, preferiblemente en forma de polvos o gránulos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 muestra un esquema del ensayo de permeación estática.

La Figura 2 muestra los resultados de la comparación en pruebas de solubilidad de sulfato de hierro, pirofosfato de hierro (III), Sideral r.m. (producto comercial que contiene pirofosfato de hierro (III), lecitina, sucroéster y almidón), Sideral NaPP (Sideral r.m. con pirofosfato tetrasódico añadido de acuerdo con a la invención - Ejemplo 1).

La Figura 3 muestra los resultados de la comparación en la prueba de digestión gástrica simulada de Sideral r.m. (producto comercial que contiene pirofosfato de hierro (III), lecitina, sucroéster y almidón), Sideral NaPP (Sideral r.m. con pirofosfato tetrasódico añadido de acuerdo con la invención - Ejemplo 1).

La Figura 4 muestra los resultados de la comparación en el ensayo de acumulación de ferritina (Sideral_L ABS = composición del Ejemplo 1 de la invención con Lecitina ABS LecySpray; Sideral_NaPP_L AF NVH = composición del Ejemplo 1 de la invención con Lecitina L AF NVH; Sideral Líquido_NaPP_L AF NVH = composición del Ejemplo 2 con Lecitina L AF NVH).

La Figura 5 muestra los resultados de la comparación en las pruebas de permeabilidad aparente y acumulación de ferritina de Sideral con dos lecitinas diferentes (L063 y LAFNVH) frente al mismo Sideral con adición de pirofosfato tetrasódico

La Figura 6 muestra los resultados de la comparación en las pruebas de permeabilidad aparente y acumulación de ferritina similar a Sideral (composición que contiene goma arábiga en lugar de sucroéster CM1/CC1 y CM2/CC2) con dos lecitinas diferentes (L063 y LAFNVH) en comparación con el mismo similar a Sideral con pirofosfato tetrasódico añadido.

La Figura 7 presenta a la izquierda A) los valores de hematocrito de T0 a T14; en el centro B) los valores de hemoglobina de T0 a T14 y a la derecha C) los valores de hemoglobina de

T0 a T14 con valor estadístico en T11 p=0.0073 y en T14 p<0.0001: Estadísticos: ANOVA de 2 vías, corrección para múltiples comparación, prueba de Sidak. T11 y T14: estadísticamente significativo 0,5 mg/Kg de NaPP Sideral VS NaPP Vehicular. Valor p informado en el gráfico.

La Figura 8 muestra a la izquierda A) los valores de hemoglobina y a la derecha B) los valores de hematocrito en T4-T0; T7-T0; T11-T0 y T14-T0: Estadísticas: ANOVA de 2 vías. Corrección por comparación múltiple, prueba de Sidak. T4-T0: estadísticamente significativo 0,5 mg/Kg Sideral NaPP VS Sideral RM; T7-T0; T11-T0: estadísticamente significativo 0,5 mg/Kg NaPP sideral VS NaPP vehículo; T14-T0: estadísticamente significativo 0,5 mg/Kg NaPP sideral VS NaPP vehículo. Valor p informado en el gráfico.

La Figura 9 muestra otros parámetros hematológicos analizados al final del experimento como a la izquierda A) MCH (media de hemoglobina corpuscular) y a la derecha B) MCV (media de valor corpuscular).

La Figura 10 muestra otros parámetros hematológicos analizados al final del experimento, como a la izquierda A) Ret-He (hemoglobina de reticulocitos) y a la derecha B) RBC (glóbulos rojos).

La figura 11 muestra a la izquierda A) los valores de hierro en la médula ósea; en el centro B) los valores de hierro en el hígado y a la derecha C) los valores de hierro en el bazo.

La Figura 12 muestra a la izquierda A) los valores de mFTL del hígado y a la derecha B) los valores de mFTL del bazo.

La Figura 13 muestra a la izquierda A) valores de ARNm de hepcidina; en el centro B) valores de ARNm de Bmp6 y a la derecha C) valores de ARNm de Id1.

La Figura 14 muestra a la izquierda A) los valores de ARNm de Saa1 y a la derecha B) los valores de ARNm de Socs3.

La Figura 15 muestra a la izquierda A) los valores de hierro sérico y a la derecha B) los valores de TSat.

Cabe destacar que:

- ID= Deficiencia de hierro: hierro en cantidad inferior a 9 mg/Kg.
- Vehículo Sideral RM= es una matriz que contiene sucroéster, lecitina y posiblemente almidón, pero no contiene hierro.
- Sideral NaPP= Pirofosfato de sodio Sideral, es una mezcla (o composición) de la presente invención que contiene pirofosfato de hierro(III), sucroéster, lecitina y, posiblemente, almidón, y que también contiene, además, pirofosfato de sodio (preferentemente, en forma de pirofosfato tetrasódico). Preferentemente, cuando el almidón está presente en la mezcla (o composición) de la presente invención, junto con pirofosfato de hierro(III), sucroéster y

lecitina, el pirofosfato de sodio reemplaza todo o parte de dicho almidón en la preparación de dicho NaPP Sideral.

- Vehículo NaPP= Pirofosfato de sodio, preferentemente pirofosfato tetrasódico.
- hierro Sucrosomial® o Sideral r.m. es una mezcla (o composición) comercializada que contiene pirofosfato de hierro(III), sucroéster, lecitina y posiblemente almidón.

SECCIÓN EXPERIMENTAL

Ejemplo 1

Preparación de una composición del primer aspecto de la invención.

Ingrediente	Cantidad en gramos por 100g
Pirofosfato de hierro (III) DRPL Superfino	44,76 g
Sucroéster	17,14 g
Pirofosfato de sodio	14 g
Lecitina AF NVH o Lecitina 063	0,58 g
Almidón de arroz	23,52 g
Total	100 g

Tabla 1

Protocolo de mezcla

Elaboración de 300 g de prototipo siguiendo la Fórmula Maestra correspondiente con mezclador NOVINOX por 100 g de producto terminado.

1) Añadir los siguientes componentes:

PIROFOSFATO DE HIERRO (III)

+

SUCROÉSTER

+

LECITINA

+

PIROFOSFATO DE SODIO

2) Mezclar por 30 minutos 8,7 rpm rotación en el sentido de las agujas del reloj
3) Añadir: almidón de arroz
4) Mezclar por 30 minutos, rotación de 8,7 rpm por hora
5) Tamizar automáticamente durante unos 10 minutos.
6) Mezclar por 30 minutos, rotación horaria de 8,7 rpm
7) Medir el rendimiento al final del procedimiento

Ejemplo 2

Composición del primer aspecto de la invención en forma líquida.

Ingrediente	Cantidad g/2 ml
Composición del ejemplo 1	7,16 g
Ácido cítrico	4,00 g
Agua	1,984 ml

Tabla 2

Ejemplo 3

Preparación de una composición del tercer aspecto de la invención, como en el Ejemplo 1.

Ingrediente	Cantidad en gramos por 100g
Pirofosfato de hierro (III) DRPL Superfino	44,76 g
Goma arábiga	17,14 g
Pirofosfato de sodio	14 g
Lecitina AF NVH o Lecitina 063	0,58 g
Almidón de arroz	23,52 g
Total	100 g

Tabla 3

Ejemplo 4

Ensayo de permeación estática: Sistema Transwell

PROTOCOLO EXPERIMENTAL

Material

Células: Caco-2 (HTB-37™), ATCC.

Inserto: inserto TC, para placas de 12 pocillos, PET, transparente, tamaño de poro: 0,4 µm, Sarstedt.

Placa: 12 pocillos.

Medio completo: Medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM - contenido reducido de glucosa, con 1000 mg/L de glucosa y bicarbonato de sodio, sin L-glutamina ni rojo fenol, líquido, filtrado de forma estéril, apto para cultivos celulares) (87 %), solución de L-Glutamina 200 mM (2 %), MEM solución de aminoácidos no esenciales (100×) (1 %), suero fetal bovino (10 %).

Medio completo sin FBS: Medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM - contenido reducido de glucosa, con 1000 mg/L de glucosa y bicarbonato de sodio, sin L-glutamina ni rojo fenol, líquido, filtrado de forma estéril, apto para cultivos celulares) (87 %), solución de L-Glutamina 200 mM (2 %), MEM solución de aminoácidos no esenciales (100×) (1%).

DMEM: Medio Eagle modificado por Dulbecco con indicador de pH rojo fenol (DMEM - con 1000 mg/L de glucosa y bicarbonato de sodio, sin L-glutamina ni rojo fenol, líquido, filtrado de forma estéril, apto para cultivos celulares).

CelLyticTM MT: Reactivo de lisis/extracción de tejidos de mamíferos, Sigma Aldrich.

MTT 1 mg/ml: bromuro de 3,2,5-difeniltetrazolio, un ensayo colorimétrico estándar para medir la actividad de las enzimas que reducen el MTT a formazano, dando a la sustancia un color azul/púrpura. Esta coloración indica la viabilidad celular.

Alcohol Ácido: 19 partes de 2 propanol: 1 parte de HCl 2M.

TEER: Resistencia Eléctrica Transepitelial, medición de la integridad y resistencia de la barrera intestinal en la confluencia de la monocapa celular.

Tratamientos: Pirofosfato de Hierro (III), Sideral rm, Composición del Ejemplo 1 (Sideral NaPP), Blanco.

Sobrenadantes de digestiones gastrointestinales simuladas.

<u>Proliferación celular:</u>

-Colocar 12 insertos de 0,4 µm en una placa de 12 pocillos. Repetir para 2 placas.

-Colocar en el compartimento apical 1 ml de células Caco-2 en medio completo a una densidad de 0,5 x 10^5 células por inserto. Las células deben laminarse en pasajes superiores a 25.

-Añadir 1,5 ml de medio completo al compartimento basal.

-Mantener las células en una incubadora a 37°C con 5% de CO_2.

-Cambiar el medio cada dos días durante 21 días.

-El día 21, las células están listas para la experimentación.

<u>Digestión gastrointestinal simulada:</u>

Aplicar el protocolo de digestión gastrointestinal simulada a las siguientes muestras: Blanco (B), pirofosfato de hierro (III) (FeP), Sideral r.m. (SID), Sideral con pirofosfato de sodio (SID NaPP).

Compartimento oral: se mantienen 3,5 ml de una solución acuosa de 2 mg/ml del elemento hierro (3,5 ml de agua para el blanco) a 37 °C durante 5 min con agitación.

Compartimento gástrico: añadir 6,5 ml de SGF (líquido gástrico simulado: 0,2 g de NaCl en 100 ml de agua a pH 1,2 con HCl concentrado). Mantener la solución a 37°C bajo agitación durante 2 h.

Compartimento intestinal: se añaden 10 ml de digesto gástrico a 1 ml de NaHCO3 1 M y 4 ml de SIF (fluido intestinal simulado: 0,68 g de KH2PO4 anhidro en 100 ml de H2O pH 7,5 con NaOH 1 M). Mantener la solución a 37°C en agitación durante 2 h.

Al finalizar la digestión gastrointestinal simulada, centrifugar las muestras a 8000 rpm durante 5 minutos y recoger el sobrenadante. Cuantificar el sobrenadante con el instrumento ICP-OES.

Experimentación

Preparación de tratamientos: diluir el sobrenadante de los digestos gastrointestinales con medio completo sin FBS hasta una concentración final de 1 mg/ml.

1. Llevar los insertos a una placa limpia de 12 pocillos y retirar el medio del compartimento apical. Se requieren dos placas completas de 24 insertos por experimento.
2. Lavar las células con 500 ml de PBS dos veces.
3. Añadir 400ml de tratamiento al compartimento apical y 1600 ml de medio completo sin FBS al compartimento basal.
4. Medir el TEER de los 24 insertos en T0, es decir, inmediatamente después del tratamiento.
5. Esperar durante 3 h de tratamiento en una incubadora a 37°C.
6. Al finalizar las 3 h de tratamiento, medir el TEER de los 24 insertos y luego tomar Apical y Basal.
7. Lavar las células con 500 ml de PBS dos veces para ambas placas.
8. A la placa 1 (12 inserciones) añadir 400 µL de CelLyticTM MT y agitar durante 10 min.
9. Al cabo de 10 minutos, tomar CelLyticTM MT de cada inserto y centrifugar a 8000 rpm durante 5 minutos. Extraer el sobrenadante y almacenar el sedimento celular.

De la placa 1 obtener el sobrenadante de células apical, basal, de micrógránulo de cada inserto. De la placa 2 obtener apical y basal.

10. Para evaluar la integridad de la barrera, un parámetro adicional a TEER, en la Placa 2 añadir 400 µL de DMEM con indicador rojo de fenol al compartimento apical de cada inserto. Añadir 1600 µL de medio completo sin FBS al compartimento basal. Esperar 1 h en una incubadora a 37°C. El mismo procedimiento se aplica a un inserto triplicado que no ha sido tratado (Control Positivo) y un inserto triplicado vacío y sin células (Control Negativo).
11. Después de 1 h tomar el basal y analizar la tinción en un espectrofotómetro a una longitud de onda de 479 nm. El resultado se compara con el control positivo y negativo.
12. Retirar el apical y lavar las células con 500 ml de PBS dos veces.
13. Añadir 400 ml de MTT al compartimento apical y 1600 ml de medio completo sin FBS al compartimento basal. Esperar 2 h en una incubadora a 37°C.

14. Al final de las 2 h retirar el líquido de los dos compartimentos y añadir 400 ml en el compartimento apical y 1600 ml en el compartimento basal del alcohol ácido. Esperar 24 h en incubadora a 37°C.
15. Al final de las 24 h, leer la tinción obtenida a longitudes de onda de 570 y 650 nm en el espectrofotómetro y comparar con el control positivo (viabilidad de las células del inserto que no recibieron tratamiento).

A través de la placa 2 se obtiene el valor de integridad de la monocapa celular y su viabilidad, para asociarlos con los valores de TEER en T0 y T3h.

La Figura 1 muestra un esquema del sistema de permeación estática. Los resultados del ensayo se muestran en las Figuras 2 y 3.

A partir de los resultados mostrados en las Figuras, se entiende que la composición de acuerdo con cualquiera de los aspectos de la invención muestra una biodisponibilidad mejorada del hierro contenido en ella y un aumento sorprendente de ferritina. Por estas razones, la composición de acuerdo con cualquiera de los aspectos de la invención representa un avance técnico significativo con respecto a las composiciones a base de hierro conocidas.

Parte experimental

Animales.

Para inducir anemia por deficiencia de hierro, se alimentaron ratones macho C57BL/J6 de cuatro semanas de edad con una dieta equilibrada en hierro o una dieta baja en hierro que contenía <9 mg/kg de hierro carbonílico (Núm. de Orden PF4418, de Mucedola s.r.l.) durante al menos 8 semanas. La hemoglobina y el hematocrito se controlaron semanalmente con el instrumento Hemo_Vet (InfraTec, Dresde, Alemania) mediante la recolección de una sola gota de sangre. Los ratones tenían niveles basales de Hb de 15,5 a 17 g/dL y el tratamiento con hierro se inició cuando la Hb cayó por debajo de 12,5 a 13,0 g/dL. El tratamiento consistió en la administración oral diaria de vehículo (Vehículo Sideral RM, pero sin pirofosfato de hierro), hierro Sucrosomial® (Sideral RM), vehículo NaPP (Vehículo NaPP) y Sideral NaPP, a una concentración de 0,5 mg/Kg de hierro elemental, durante dos semanas. Los ratones fueron sacrificados dos semanas después del tratamiento. Se recogieron sangre y diferentes tejidos para su posterior análisis.

Cabe destacar que:

ID= Deficiencia de hierro: hierro en cantidad menor a 9 mg/Kg.

- Vehículo Sideral RM= es una matriz que contiene sucroéster, lecitina y posiblemente almidón, pero no contiene hierro.

- Sideral NaPP= Pirofosfato de sodio Sideral, es una mezcla (o composición) de la presente invención que contiene pirofosfato de hierro(III), sucroéster, lecitina y, opcionalmente,

almidón, y que también contiene, además, pirofosfato de sodio (preferentemente, en forma de pirofosfato tetrasódico). Preferentemente, cuando el almidón está presente en la mezcla (o composición) de la presente invención, junto con pirofosfato de hierro(III), sucroéster y lecitina, el pirofosfato de sodio reemplaza todo o parte de dicho almidón en la preparación de dicho NaPP Sideral.

- Vehículo NaPP= Pirofosfato de sodio, preferentemente pirofosfato tetrasódico.
- Hierro Sucrosomial® o Sideral r.m. es una mezcla (o composición) comercializada que contiene pirofosfato de hierro(III), sucroéster, lecitina y posiblemente almidón.

Análisis

Análisis hematológico. La hemoglobina y el hematocrito se controlaron con el instrumento Hemo Vet (InfraTec, Dresde, Alemania) en el momento 0 (T0) y a los 4-7-11-14 días de tratamiento. Al final de los experimentos, se recogió la sangre y se analizó la cantidad de glóbulos rojos (RBC), el media de valor corpuscular (MCV), la media de hemoglobina corpuscular (MHC) y la hemoglobina de reticulocitos (Ret-He) (análisis realizado por el Instituto IZLER en Brescia, Italia).

Hepcidina y hierro en suero. La hepcidina en suero de ratón se cuantificó utilizando un kit ELISA comercial validado (Cod. HMC-001) de Intrinsic Lifesciences respectivamente). La saturación de hierro y transferrina en suero se determinó espectrofotométricamente con kits comerciales de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Cod. MAK025 de Sigma-Aldrich y Cod. TI1010 de Randox Laboratories).

Cuantificación de hierro. El contenido de hierro en los tejidos se determinó espectrofotométricamente. Brevemente, se incubaron 50 mg de tejido húmedo durante 18 horas a 65 °C en 0,5 ml de HCl 3 M y ácido tricloroacético 0,6 M. Después de la centrifugación, se agregaron 10 µl de muestra a 240 µl de reactivo cromógeno de trabajo, que contenía 1 vol. de sulfonato de batofenantrolina al 0,1%/solución de ácido tioglicólico al 1%, 5 vol. de agua y 5 vol. de acetato de sodio saturado, en una placa de 96 pocillos. Luego las muestras se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente y se midió la absorbancia a 535 nm en un lector de placas. Se preparó una curva estándar con una solución de $FeCl_3$ precalibrada (Sigma-Aldrich). El valor obtenido se normalizó a los mg de tejido húmedo utilizados inicialmente para este análisis.

ELISA para L-ferritina de ratón. La L-ferritina se cuantificó mediante un ensayo ELISA interno. El antisuero FtL anti-ratón de conejo se recogió en la microplaca de 96 pocillos añadiendo 100 µl de 10 µg/ml en carbonato de sodio 50 mM, pH 9,6 a 4 ◦C durante 18 horas o 37 ◦C durante 2 horas. Después de tres lavados con 200 µL de solución salina tamponada con fosfato (PBS) con Tween al 0,1% (PBST), los pocillos se taparon añadiendo 100 µL de albúmina sérica bovina (BSA) al 3% en PBS durante 1 h a 37 ◦C. Después del lavado, se

agregaron a los pocillos 100 µL de 50 µg de extractos de proteínas de hígado y bazo en PBST y se incubaron durante 2 h a 37 ◦C. Después del lavado, se agregaron 100 µl de anticuerpo anti-FtL conjugado con HRP en una dilución 1:500 y se incubaron durante 1 hora a 37 ◦C. La actividad HRP se detectó utilizando 1 mg/ml de tetrametilbenceno (TMB) en dimetilsulfóxido (DMSO) diluido 1:10 con tampón fosfato-citrato, pH 5 con la adición de peróxido de hidrógeno fresco a una concentración final de 0,006% y la absorbancia se leído a 620 nm por el lector de placas MultiskanEx (Thermo). La reacción se detuvo añadiendo ácido sulfúrico 1 N y se midió la absorbancia a 405 nm. El ensayo se calibró utilizando diversas diluciones de L-ferritina de ratón recombinante purificada.

Evaluación de ferritina Los homogeneizados de hígado y bazo se calentaron a 70 °C durante 10 minutos para enriquecer las ferritinas. Se cargaron muestras (equivalentes a 100 µg de proteína precalentada de hígado y bazo) en PAGE al 7,5 % no desnaturalizante y se procesaron durante 3 h a 160 V. Los geles se lavaron con agua y se incubaron en hierrocianuro al 2 % (Sigma-Aldrich) y HCl al 2% durante 1 h. Para aumentar la señal, los geles se incubaron en 3,30-diaminobencidina al 0,025 % (Sigma-Aldrich) y H2O2 al 0,05 % en 1X TBE durante 15 a 60 min. La reacción se detuvo lavando con agua corriente.

QRT-PCR cuantitativa. El ARN total se aisló de los tejidos utilizando el reactivo TRIzol (Ambion), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El ADNc se generó mediante transcripción inversa utilizando 1 µg de ARN y transcriptasa inversa Improm-II (Promega) en 20 µL y se analizó mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa cuantitativa (qRT-PCR) utilizando SensiFAST SYBR Lo-ROX (Bioline) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Todos los datos se normalizaron para la expresión de Hprt1 y se expresaron como cuantificación relativa (procedimiento 2^-ΔΔCt).

Las imprimaciones utilizadas son:

Hprt1:

Para 5-CTGGTTAAGCAGTACAGCCAA-3, Rev 5-CAGGAGGTCCTTTTCACCAGC-3;

Hepcidina:

Para 5-AAGCAGGCAGACATTGCGAT-3, Rev 5-CAGGATGTGGTCTAGGCTATGT-3;

Socs3: para 5-TTAAATGCCCTCTGTCCCAGG-3, Rev 5-TGTTTGGCTCCTTGTGCC-3;

Saa1 para 5-AGAGGACATGAGGACAACCAT-3; Rev 5-CAGGAGGTCTGTAGTAATTGG-3;

Id1:

Para 5-ACCCTGAACGGCGAGATCA-3, Rev 5-TCGTCGGCTGGAACATG-3.

Bmp6:

Para 5- ATGGCAGGACTGGATCATTGC-3, Rev 5- CCATCACAGTAGTTGGCAGCGT-3.

Estadísticas. Para los tratamientos, las comparaciones entre las formulaciones de vehículo y hierro se realizaron mediante ANOVA de dos vías con comparaciones múltiples ajustadas

por la prueba de Sidak o ANOVA ordinaria de una vía con comparaciones múltiples ajustadas por la prueba de Tukey.

Plan Experimental In vivo (EXP3-2023)

GRUPOS EXPERIMENTALES: TRATAMIENTO DE 2 SEMANAS

Se alimentaron ratones macho C57BL/6J con una dieta deficiente en hierro (<10 mg/kg Fe). Cuando los ratones alcanzaron un nivel de hemoglobina <12,5-13,0 g/dL

(T0), los ratones se dividieron aleatoriamente en 6 grupos:

a) ratones en ID sin ningún tratamiento (N=9 ratones)

b) Ratones tratados con vehículo Sideral r.m. (150 uL) diariamente mediante alimentación forzada oral (durante 2 semanas) (N=8 ratones)

c) Ratones tratados con 0,5 mg/Kg de Sideral r.m. (150 uL) al día por vía oral (durante 2 semanas) (N=9 ratones)

d) Ratones tratados con vehículo NaPP (150 uL) diariamente por vía oral (durante 2 semanas) (N=8 ratones)

e) Ratones tratados con 0,5 mg/Kg de Sideral NaPP (150 uL) al día por vía oral (durante 2 semanas) (N=9 ratones)

Cabe señalar que 6 ratones machos se mantuvieron con una dieta normal como control saludable.

Análisis: hemoglobina, hematocrito, en el momento 0 (T0) y en los días T4-T7-T11-T14 de tratamiento. Ret-He y otros parámetros sanguíneos (análisis realizados por el Instituto IZLER al final del experimento). Contenido de hierro en hígado, bazo y médula ósea. Saturación sérica de hierro y transferrina (TSat).