



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 1005537-1 A2



(22) Data de Depósito: 15/12/2010
(43) Data da Publicação: 09/04/2013
(RPI 2205)

(51) Int.Cl.:
A61P 7/06

(54) Título: QUELATO DE BIS-GLICINATO DE FERRO

(30) Prioridade Unionista: 16/12/2009 IT mi2009a002198

(73) Titular(es): Laboratori Baldacci Spa

(72) Inventor(es): Claudio Aldo Ame', Massimo Baldacci

(57) Resumo: QUELATO DE BIS-GLICINATO DE FERRO. A presente invenção se refere a quelato de bis-glicinato de ferro para uso no tratamento oral de anemia em paciente celíacos. Em particular, nas formas orais sólidas, o quelato de bis-glicinato de ferro de acordo com a invenção é administrado em uma quantidade que varia de 5 a 200 por dia (correspondendo de 1 a 40 mg de íon ferro), preferivelmente de 10 a 100 mg por dia (i.e. correspondendo de 2 a 20 mg de íon ferro). Nas formas semissólidas e líquidas, o quelato de bis-glicinato de ferro de acordocom a invenção é administrado em uma quantidade variando de 3 a 6 g/100 ml de solução (correspondendo de 6 a 12 mg de íon ferro/ml), preferivelmente cerca de 5g/100ml de solução (correspondendo a 10 mg de íon ferro/ml)

“QUELATO DE BIS-GLICINATO DE FERRO”

A presente invenção refere-se a quelato de bis-glicinato de ferro, para uso no tratamento oral da anemia em pacientes celíacos.

Fundamentos Da Invenção

5 A doença celíaca é uma doença do intestino delgado, com patogênese imediata-imune, caracterizada por uma intolerância permanente a frações de proteína de trigo, centeio, cevada e aveias. Em indivíduos geneticamente pré-dispostos, tal intolerância provoca um avaria mucosa, que, por sua vez, conduz à atrofia do intestino delgado (Farhad Zamani et al.,
10 Gluten sensitive enteropathy in patients with iron deficiency anemia of unknown origin *World J. Gastroenterol.* 2008 14(48), 7381-7385).

A doença celíaca afeta tanto indivíduos adultos como a população pediátrica. Realmente, a doença celíaca é uma das mais comuns causas de má-absorção, especialmente na idade pediátrica, em que é
15 considerada uma das doenças mais frequentemente capaz de retardar o crescimento.

Geralmente, as manifestações clínicas de dita doença têm uma elevada variabilidade individual e elas são condicionadas única e parcialmente pelo grau de lesões envolvendo o intestino delgado (Fernando
20 Bermejo et al. A guide to diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia in digestive disease *World J. Gastroenterol.* 2009, 15(37) 46387-4643).

Por tal razão, há condições de extrema heterogeneidade variando de formas com severa síndrome de má-formação a formas quase
25 assintomáticas. Neste contexto, deve ser observado que a doença celíaca causa uma modificação tanto em termos de número como de forma da vilosidade intestinal, através do que a absorção de substâncias exógenas e/ou nutrientes ocorre.

A doença celíaca em vários sintomas e cada uma delas está

presente em indivíduos celíacos em diferentes porcentagens (Jason W. Harper et al. Anemia in Celiac disease is multifactorial in etiology *Am. J. Hematol.* 2007, 82, 996-1000).

5 Algumas manifestações clínicas, ou sintomas, presentes nos pacientes celíacos em diferentes graus de seriedade compreendem: perda de peso, astenia, náusea, vômitos, alteração da coagulação, osteopatia com dores ósseas, mucosidade profusa, especialmente referente a língua e distúrbios neurológicos do sistema nervoso periférico (Farhad Zamani et al., Gluten sensitive enteropathy in patients with iron deficiency anemia of unknown origin
10 *World. Gastroenterol.* 2008, 14 (48), 7881; Freeman H. et al. Coeliac disease Best. Pract. Res. Clin. Gastroent. 2002, 16(1), 37-49). Outro sintoma evidente da doença celíaca é representado por diarreia, cuja etiopatogênese é multifactorial.

15 Uma das causas da diarreia é a má-absorção de alimentos, que resultam em um aumento do teor intraluminal de fezes, que, tendo uma elevada capacidade osmótica, têm um maior volume com respeito às condições fisiológicas. Má digestão é outra causa que resulta na formação da diarreia. Realmente, uma redução da colecistocinina e secreção da secretina são observadas em pacientes celíacos, o que resulta em uma não-digestão de
20 proteínas e lipídeos.

Além disso, um dos sinais mais significativos comuns para cerca de 50% dos pacientes com doença celíaca é representado pela anemia sideropênica, observável pela redução da hemoglobina, ferritina e teor de ferro no soro do sangue em seguida ao teste hemocromocitométrico.

25 É sabido que, nos pacientes celíacos, dita anemia não pode ser tratada por terapia oral, baseada em compostos contendo íons de ferro na forma de sais, complexos e outras substâncias separadas no nível gastroentérico. Realmente, de acordo com descrições da literatura, o tratamento oral utilizando-se compostos contendo ferro não causa um aumento dos valores da

hemoglobina/ferro no sangue dos pacientes celíacos (Fernandez-Banares et al. A short review of malabsorption and anemia *World J. Gastroenterol.* 2009 15(37): 4464 – 4652). Até agora, a terapia consolidada da anemia em pacientes celíacos é constituída pela administração parenteral, em particular intravenosa, de sais de ferro, tais como, por exemplo, gliconato em ciclos terapêuticos repetidos cada 4 ou 6 meses, dependendo da seriedade da anemia. Até agora, somente este método de administração permite obter o benefício terapêutico requerido para pacientes afetados por dita patologia. Atualmente, o tratamento oral baseado em sais de ferro tem sido considerado útil unicamente como um suplemento no estágio de manter os valores de sangue da hemoglobina, subsequentes ao tratamento parenteral.

O método de administração parenteral é muito frequentemente desapreciado por pacientes e particularmente desvantajoso, considerando que ele requer a intervenção de pessoal médico especializado em instalações de saúde adequadas ou hospitalização do paciente, a fim de controlar possíveis reações anafiláticas.

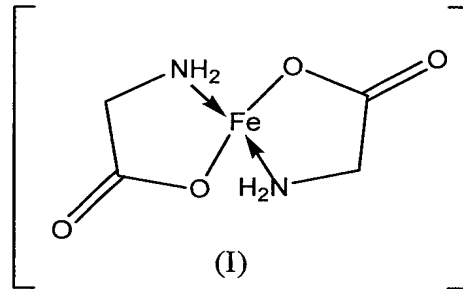
Assim, surge fortemente a necessidade de encontrar uma solução terapêutica adequada para tratar anemia em pacientes celíacos, capaz de melhorar a complacência dos pacientes ao tratamento.

20 DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

Foi surpreendentemente constatado que o quelato de bis-glicinato de ferro, administrado oralmente a pacientes celíacos, causa um considerável aumento dos níveis de hemoglobina, ferritina e ferro no soro do sangue e ele pode assim ser usado eficientemente no tratamento da anemia.

25 Este composto e sua fórmula estrutural I, indicada a seguir, são bem conhecidos (Ashmed S.D. *The Chemistry of iron bis-glycinate chelate*, *Arch. Latino Am. De Nutr.*, 2001, 51(1), 7-12; Atkins P.W. Berau J.A., 1992 *General Chemistry* 2nd ed. Scientifica American Books, Wh Freeman New York; Coplin et al.. *Tolerability of Iron: a comparison of bis-glycino iron II e*

ferrous sulphate, *Clinical Therapeutics*, vol. 13, n.5, 604-612, 1991). O quelato de bis-glicidinato de ferro é um complexo de quelato um tanto solúvel, caracterizado por um centro metálico, Fe(II), tetracoordenado por dois agentes quelantes idênticos (glicina) e corresponde à seguinte fórmula estrutural I:



A ligação dativa de átomos de nitrogênio contribui para estabilizar a energia dos orbitais do centro metálico e a geometria do agente de ligação pela formação de um anel de cinco átomos.

Este composto é também conhecido por sua tolerabilidade, segurança e alta biodisponibilidade (Jeppsen R. B. Toxicology and safety of Ferrochel and other iron amino acids chelates, *Arch. Latino Am. De Nutr.*, 2001, 51(1), 26 – 34; Opinião de se o Painel científico sobre Aditivos de Alimentos, Processamento de Auxiliares de Processamento de Flavorizante e materiais em contato com alimento em um pedido da Comissão relativos a: bisglicinato ferroso como uma fonte de ferro para uso na manufatura de alimentos e em suplementos de alimentos, *EFSA Journal*, 2006, 299- 1 – 17).

Os dados de literatura revelam que tal complexo de quelato tem uma maior biodisponibilidade com respeito a sais minerais, tais como, por exemplo, sulfato ferroso, pelo fato de ser absorvido como é no nível da mucosa intestinal e, assim, não sofrer qualquer modificação no sistema gastrintestinal (Pineda O. et al., Effectiveness of iron amino acids chelate on treatment of iron deficiency anaemia in adolescents, *Journal of Appl. Nutr.*, Vol. 46, Números 1 – 2, 1994; Pineda O., Effectiveness of treatment of iron deficiency anaemia in infant and young children with ferrous bisglicinate

chelate, *Nutrition*, 2001, 17, 381-384).

A estabilidade da ligação, provada pelo fato de que o produto não sofre hidrólise em diferentes valores de pH da seção gastrintestinal e o elevado peso molecular (204 Daltons) permitem absorção máxima quando é administrado oralmente (DeWayne H.A., The absorption and metabolism of iron amino acid chelate, *Arch. Latino Am. De Nutr.*, 2001, 51(1), 7-12; Marchetti M et al., Comparison of the rates of vitaminic degradation when mixed with metal sulphates or metal amino acids chelates, *J. Food Comp. Anal.*, 2000, 13 (875-884).

10 Assim, o objetivo da presente invenção é quelato de bis-glicinato de ferro para uso no tratamento oral da anemia em pacientes celíacos.

De acordo com a presente invenção, a expressão “paciente celíaco” é usada para indicar um ser humano, tanto como um indivíduo adulto como uma “população pediátrica”, onde a expressão “população pediátrica” indica a parte da população do nascimento até dezoito anos de idade.

O termo “anemia” de acordo com a presente invenção compreende: anemia sideropênica, anemia aplástica, vitaminas e/ou anemia por deficiência de folatos (tal como, por exemplo, anemia perniciosa), anemia de doenças crônicas (tal como, por exemplo, AIDS, câncer ou hepatite) e anemia hemolítica.

Pelos resultados da eficiência terapêutica resumidos na presente invenção (indicados a seguir nos exemplos e na parte experimental) obtidos por pacientes celíacos sofrendo de anemia tratada com quelato de bisglicinato de ferro, pode ser erguido que as características químicas/físicas do quelato de bis-glicinato, tal como: baixo peso molecular e a ausência de cargas elétricas representam um elemento positivo para absorção através da vilosidade intestinal modificada observável na maior parte dos pacientes celíacos.

Contrário aos sais de ferro convencionais tomados oralmente, o quelato de bis-glicinato de ferro não é separado em íon ferro em um intervalo de pH compreendido entre 3 e 10.

5 Ao contrário, os sais de ferro convencionais tomados oralmente, por exemplo, sulfato ferroso, são separados no nível gastrintestinal em íon ferro e correspondente ânion. Fe^{++} , tendo cargas positivas, é fracamente absorvido pela vilosidade intestinal modificada.

10 Preferivelmente, o quelato de bis-glicinato de ferro da invenção é destinado a ser usado para tratamento oral de anemia sideropênica em pacientes celíacos.

A anemia sideropênica é uma forma de anemia caracterizada por uma considerável redução da hemoglobina no sangue circulante, causada por deficiência de ferro. O uso de quelato de bis-glicinato de ferro para o tratamento oral deste tipo de anemia é assim particularmente vantajoso pelo
15 fato de que o quelato de bis-glicinato de ferro de acordo com a presente invenção pode ser considerado uma substância de seleção a ser usada em pacientes com anemia sideropênica, mesmo persistente e/ou na presença de dietas livres de glúten.

20 Em particular, o bis-glicinato de ferro de acordo com a presente invenção, isto é, em tablete, preferivelmente em tablete efervescente ou forma semi-sólida ou forma líquida, é mais facilmente absorvido pela vilosidade intestinal modificada de um paciente celíaco com respeito a outras formas farmacêuticas convencionais.

25 O quelato de bis-glicinato de ferro de acordo com a presente invenção é assim administrado oralmente, preferivelmente formulado em forma sólida, semi-sólida ou líquida, dita forma sendo selecionada dentre tablete, granulado, micro-granulado ou cápsula e dita forma semissólida ou líquida selecionada dentre suspensão ou solução.

O quelato de bis-glicinato de ferro da invenção pode ser

formulado associado com pelo menos um adoçante e/ou flavorizante. Preferivelmente, a relação entre dito pelo menos um adoçante e/ou flavorizante e o quelato de bis-glicinato de ferro da invenção é equivalente a cerca de 0,56 em peso.

5 Dito pelo menos um adoçante e/ou flavorizante de acordo com a presente invenção podem preferivelmente ser selecionados dentre acessulfame K, sacralose, sorbitol, sacarose, frutose, flavor de laranja, flavor de limão, flavor de tangerina, flavor de caramelo ou uma mistura deles.

10 Mais em particular, o quelato de bis-glicinato de ferro da presente invenção é preferivelmente formulado associado com uma mistura compreendendo acessulfame K, sacralose, sorbitol e flavorizante, onde a relação em peso entre acessulfame KI: sacralose: sorbitol: flavor é de cerca de 1:0,30 – 0,50:0,12 – 0,24:3,0-3,4, respectivamente, preferivelmente de cerca de 1:0,40: 0,18:3,20 em peso. De acordo com a presente invenção, o quelato
15 de bis-glicinato de ferro pode ainda ser formulado associado com outros excipientes e/ou aditivos fisiologicamente aceitáveis.

De acordo com a invenção, tablete, granulado e micro-granulado podem ser em forma revestida, não-revestida e/ou efervescente, preferivelmente na forma de tablete efervescente.

20 O termo “efervescente” de acordo com a presente invenção é usado para indicar uma forma capaz de desenvolver dióxido de carbono no contato com água e/ou com o ambiente bucal, na presença de saliva.

Os ácidos di, tri-carboxílicos ou uma mistura deles são preferivelmente usados para obter-se a forma efervescente da invenção.

25 Mais preferivelmente, as composições efervescentes de acordo com a presente invenção são formuladas usando-se diidrato e monidrato de citrato sódico, carbonato sódico, bicarbonato sódico, bicarbonato de potássio, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido adípico, fosfato monossódico, ácido algínico, hidrogenocarbonato de magnésio ou uma mistura deles.

Em particular, nas formas sólidas orais, o quelato de bis-glicinato de ferro de acordo com a presente invenção é contido em uma quantidade variando de 5 a 200 mg de quelato de bis-glicinato de ferro (correspondendo a de 1 a 40 mg de íon ferro), preferivelmente de 10 a 100 mg (isto é, correspondendo a de 2 a 20 mg de íon ferro).

Preferivelmente, o quelato de bis-glicinato de ferro é contido em uma quantidade equivalente a cerca de 70 mg para tablete efervescente (isto é, correspondendo a cerca de 14 mg de íon ferro).

Uma forma de realização preferida da invenção compreende a administração de quelato de bis-glicinato de ferro por dois tabletes efervescentes por dia, contendo cerca de 70 mg de quelato de bis-glicinato de ferro (isto é, 14 mg de íon ferro) por vinte dias.

Uma outra forma de realização da invenção compreende a administração de quelato de bis-glicinato de ferro por dois tabletes efervescentes por dia, contendo cerca de 70 mg de quelato de bis-glicinato de ferro (isto é, 14 mg de íon ferro) por vinte dias e um tablete efervescente por dia contendo 70 mg de quelato de bis-glicinato de ferro (isto é, 14 mg de íon ferro) por mais 40 dias (“ciclo de terapia”).

Cada ciclo de terapia de acordo com a presente invenção pode ser repetido a cada 3 – 4 meses, por um período total de cerca de um ano.

Outra forma de realização da invenção compreende a administração de quelato de bis-glicinato de ferro por dois tabletes efervescentes por dia, contendo cerca de 70 mg de quelato de bis-glicinato de ferro (isto é, 14 mg de íon ferro), por vinte dias, um tablete efervescentes por dia contendo cerca de 709 mg de quelato de bis-glicinato de ferro (isto é, 14 mg de íon ferro) por mais quarenta dias (“ciclo de terapia”) e uma terapia de manutenção com 2 tabletes efervescentes por dia contendo cerca de 70 mg de quelato de bis-glicinato (isto é, 14 mg de íon ferro) por vinte dias (“manutenção”).

A manutenção de acordo com a presente invenção pode ser repetida a cada 3 meses, por um período total de tempo de cerca de um ano. O termo “manutenção” da invenção é usado para indicar a continuação da terapia, com possível aumento da hemoglobina, ferritina e valores de ferro no soro.

Nas formas semi-sólidas ou líquidas, o quelato de bis-glicinato de ferro de acordo com a presente invenção é contido em uma quantidade variando de 1 a 10 g/100 ml de solução/suspensão (correspondendo a 2 a 20 mg de íon ferro / ml, preferivelmente cerca de 5 g/100 ml de solução/suspensão (correspondendo a 10 mg de íon ferro/ml).

Ditas formas semissólidas ou líquidas da invenção são preferivelmente administradas para a população pediátrica, preferivelmente na forma de solução aquosa. Assim, uma outra forma de realização da invenção compreende a administração de quelato de bis-glicinato de ferro à população pediátrica em solução aquosa, através de um conta-gotas calibrado a 0,5 ml, 0,75 ml e 1 ml, para permitir adaptar a posologia de acordo com a idade, o peso do indivíduo e, possivelmente, à seriedade da doença celíaca.

De acordo com uma outra forma de realização, o quelato de bis-glicinato de ferro da invenção pode ser administrado associado com um ou mais de outros ingredientes ativos.

Outros ingredientes ativos de acordo com a presente invenção de acordo com a presente invenção podem preferivelmente ser selecionados dentre vitaminas e/ou sais minerais.

Ditas vitaminas podem preferivelmente ser selecionadas dentre vitamina B9 (ácido fólico), vitamina B12 e/ou vitamina B6.

Ditos sais minerais podem preferivelmente ser selecionados dentre sais de potássio, magnésio, iodo, zinco.

O bis-glicinato de ferro de acordo com a presente invenção pode ser administrado como uma única terapia ou em seguida a uma terapia

convencional tanto oral como parenteral.

Os seguintes exemplos são destinados para um melhor entendimento da invenção, sem limitá-la de qualquer maneira que seja.

EXEMPLOS

5 Exemplo 1: formulação em tablete efervescente

	<i>Ingrediente ativo</i>	<i>mg/tablete</i>
	Quelato de bis-glicinato de ferro	70 mg (correspondendo a 14 mg de íon ferro)
	<i>Excipiente para efervescência</i>	
10	Ácido cítrico	433 mg
	Bicarbonato de sódio	307 mg
	<i>Adoçantes</i>	
	Acessulfame K:	25 mg
	Sacralose	10 mg
15	Sorbitol	4,5 mg
	<i>Flavor</i>	
	Flavor de laranja	80 mg

A relação de acessulfame K: sacralose: sorbitol: flavorizante do tablete efervescente do Exemplo 1 é de 1:04,4:0,18:3,20.

20 O pH da solução reconstituída dissolvendo-se o tablete efervescente do Exemplo 1 em 150 ml de água é de 4,7.

Exemplos 2 – 5: formulação em solução aquosa

Tabela A

COMPONENTE	SOLUÇÃO L1	SOLUÇÃO L2	SOLUÇÃO L3	SOLUÇÃO L4
quelato de bis-glicinato de ferro	5,0 g	5,0 g	5,0 g	5,0 g
frutose	38,5 g	38,5 g	-	-
Sorbitol	30,8 g	30,8 g	30,8 g	30,8 g
ácido cítrico	1,5 g	1,5 g	1,5 g	1,5 g
Flavor de caramelo	1,4 g	-	1,4 g	-
Flavor de tangerina	-	3,0 g	-	3,0 g
Sacarose	-	-	38,5 g	38,5 g
Acessulfame K	-	-	-	0,5 g
Água	q.b. a 100 ml	q.b. a 100 ml	q.b. a 100 ml	q.b. a 100 ml
pH	4,14	4,17	4,14	4,16

Parte Experimental

5 a) *Comparação de eficiência entre quelato de bis-glicinato de ferro administrado oralmente de acordo com a presente invenção e tratamento convencional do paciente celíaco.*

12 indivíduos, com anemia sideropênica diagnosticada de acordo com os valores do teste de hemoglobina (Hb), ferritina e ferro (ferro do soro) obtidos pelo teste hemocromocitométrico foram incluídos neste experimento.

10 A doença celíaca foi diagnosticada de acordo com as manifestações clínicas e relatórios de histologia referentes à mucosa intestinal.

15 Todos os pacientes foram inicialmente tratados com sulfato ferroso oralmente (1 tablete de sulfato ferroso, correspondendo a 105 mg de íon ferro) por 40 dias e/ou com gliconato férrico de sódio por administração intravenosa por um período variável de tempo de acordo com a seriedade do status anêmico.

Ambas estas terapias foram suspensas pelo fato de que elas eram ineficientes e/ou não toleradas.

20 Os Exemplos 6 – 11 indicam os registros clínicos de alguns dos pacientes celíacos submetidos ao tratamento utilizando sais de ferro convencionais, tanto através da administração oral (p.o.) e intravenosa (i.v.).

Todos os pacientes foram diagnosticados com doença celíaca através de amostragem bióptica e com testes serológicos. Durante a terapia convencional, a dieta de ditos pacientes foi controlada e corrigida com alimentos livres de glúten. Como evidenciado pelos exemplos acima mencionados 6 – 11 que seguem, independente do tratamento e da dieta, os valores da hemoglobina, ferritina e ferro do soro permaneceram consideravelmente baixos.

Estes pacientes foram então submetidos a uma terapia utilizando-se o quelato de bis-glicinato de ferro de acordo com a presente invenção, formulado no tablete efervescente do exemplo 1.

Os valores da hemoglobina (Hb), (Tabela 1), ferritina (Tabela 2) e ferro do soro (Tabela 3) tomados de cada paciente tratado, tanto após a terapia convencional (oral e/ou intravenosa) e após a administração oral de acordo com a presente invenção (tablete efervescente) foram considerados para a avaliação.

Um ciclo de terapia corresponde ao tratamento por 20 dias com dois tabletes efervescentes por dia, contendo cerca de 14 mg de íon ferro por tablete e, em seguida, um tablete efervescente por dia contendo 14 mg de íon ferro, por mais 40 dias.

A subsequente manutenção corresponde ao tratamento por 20 dias com dois tabletes efervescentes por dia, contendo 14 mg de íon ferro por dia, cada 3 meses, por cerca de um ano.

Durante o tratamento, os pacientes declararam preferir o tratamento oral em relação ao tratamento parenteral.

O produto não revelou quaisquer efeitos adversos que valha a pena mencionar.

A hemoglobina, ferritina e ferro do soro do sangue foram determinados após o primeiro ciclo de tratamento e o tratamento foi continuado com repetidos ciclos de acordo com os métodos anteriormente

indicados.

Como observável pelos valores indicados nas Tabelas 1, 2 e 3, o quelato de bis-glicinato de ferro consideravelmente aumentou o valor da hemoglobina, ferritina e ferro do soro já após 1 ciclo de terapia.

5 Assim, os dados experimentais mostram a eficiência da terapia oral utilizando-se quelato de bis-glicinato de ferro da invenção no tratamento da anemia em pacientes celíacos, uma condição em que todos os compostos administrados oralmente até a data provaram-se ineficientes.

Exemplo 6

10 Paciente I – feminino

Terapias anteriores

Tipo	Data	Duração	Razão para a suspensão
Sulfato Fe p.o.	4 anos	Alguns dias em vez em quando	Intolerância gastrointestinal e resultando em fraca eficiência
Gluconato férrico de sódio i.v. (Fe férrico)	3 anos	Ciclos de 15/18 dias cada 3-4 meses, com 1 – 2 frascos/dia em 250 ml de NaCl	Ocorrência de alergia (repentino ataque de pele)

No início da terapia com sulfato ferroso por administração oral, o paciente tem os seguintes valores:

	Hb	Ferro no soro	Ferritina	Duração do tratamento
Valores iniciais	10,2	41	32	40 dias
Valores finais	11,1	48	38	

15 O ciclo de tratamento foi completado, porém ocorreram epistralgia e distúrbios intestinais.

Após outros ciclos com sulfato ferroso administrado oralmente, interrompidos devido a intolerância intestinal, o paciente é submetido a um tratamento oral com polimaltosato de ferro.

	Hb	Ferro no soro	Ferritina	Duração do tratamento
Valores iniciais	10,6	38	29	20 dias
Valores finais	10,8	43	25	

O ciclo de tratamento é completado e a terapia bem tolerada.

20 Durante a terapia com alguns ciclos de polimaltosato de ferro administrado oralmente alternando-se com aqueles com sulfato ferroso administrado oralmente, os valores Hb foram mantidos entre 9 e 10 gr/dl com

ocorrência de metrorragia e redução de Hg a 7,7.

Início do tratamento com ferro férrico i.v.

	Hb	Ferro no soro	Ferritina	Duração do tratamento
Valores iniciais	7,7	19	<5	20 dias
Valores finais	9,8	48	30	-

O ciclo de tratamento foi completado com a dosagem de 1 frasco/dia por 10 dias, em seguida 2 frascos/dia.

- 5 O paciente continuou com administração intravenosa de ferro férrico com ciclos de cada três/quatro meses, mantendo os valores de Hb entre 11 e 13. Em seguida à ocorrência do ataque de pele repentino após infusão de ferro férrico, a terapia foi suspensa.

Exemplo 7

10 Paciente II – Feminino

Terapias anteriores

Tipo	Data (anos)	Duração	Razão para a suspensão
sulfato Fe p.o.	5 anos, diversas tentativas	alguns dias	Intolerância gastrointestinal
gliconato férrico de sódio i.v. (Fe Férrico)	2 anos, dois ciclos de 10 frascos	10 dias em diferentes períodos	eficiência rara devido a dosagem incongruentes

No início da terapia com sulfato ferroso administrado oralmente o paciente teve os seguintes valores:

	Hb	Ferro no soro	Ferritina	Duração do tratamento
Valores iniciais	11,6	55	41	8/10 dias
Valores finais	12,3	68	45	

- 15 Um ciclo de tratamento de 40 dias nunca foi completado devido à ocorrência, após alguns dias, de forte epigastralgia.

Subsequentemente, foram administradas ao paciente outras formulações de ferro oralmente com os seguintes resultados:

	Hb	Ferro no soro	Ferritina	Duração do tratamento
Valores iniciais	11,0	47	29	Poucos dias
Valores finais	11,5	56	33	

- 20 Um ciclo de tratamento de 40 dias não foi nunca completado devido à ocorrência, após alguns dias, de forte epigastralgia. Os valores de Hb foram mantidos em torno de 11 gr/d.

Início do tratamento com ferro férrico por administração intravenosa:

	Hb	Ferro no soro	Ferritina	Duração do tratamento
Valores iniciais	10,4	40	31	alguns dias
Valores finais	10,8	49	33	

O ciclo de tratamento não foi completado devido ao medo da agulha de infusão e dificuldade de trabalho do paciente.

5 Exemplo 8

Paciente III – Masculino – Paciente vegetariano

Terapias anteriores

Tipo	Data (anos)	Duração	Razão para a suspensão
sulfato Fe p.o.	5 anos	Ciclos de um mês em vez em quanto	Escassa eficiência
gliconato férrico de sódio i.v. (Fe Férrico)	nunca administrado		Consentimento de tratamento i.v. negado pelo paciente

No início da terapia com sulfato ferroso administrado oralmente o paciente tem os seguintes valores:

	Hb	Ferro no soro	Ferritina	Duração do tratamento
Valores iniciais	9,1	32	19	40 dias
Valores finais	10	38	27	

10 O ciclo de tratamento completou-se com ocorrência de forte epigastralgia e distúrbios intestinais.

O paciente nunca aceitou a doença, nem tomou dosagens de ferro adequadas e nem seguiu a dieta corretamente.

Exemplo 9

15 Paciente IV – Feminina

Terapias anteriores

Tipo	Data (anos)	Duração	Razão para a suspensão
sulfato Fe p.o.	nunca tomou		
gliconato férrico de sódio i.v. (Fe Férrico)	3 anos	ciclos de 15/20 dias com 1 frasco i.v.	Escassa eficiência no início e em seguida ocorreu intolerância.

Sulfato ferroso administrado oralmente nunca tomado pelo paciente devido a sérios distúrbios gastrintestinais (úlceras gástricas e cólon irritável).

Início da terapia com ferro férrico por administração intravenosa:

	Hb	Ferro no soro	Ferritina	Duração do tratamento
Valores iniciais	9,7	39	21	20 dias
Valores finais	10,6	54	42	

Ciclo de tratamento completado com dosagem de 1 frasco/dia por 10 dias, em seguida 2 frascos/dia.

- 5 O paciente continuou com ferro por administração intravenosa com ciclos a cada 3 a 4 meses, com valores de Hb em torno de 11 gr/dl. Terapia suspensa devido a ocorrência de ataque repentino de pele e crise asmática, após infusão de ferro por administração intravenosa.

Exemplo 10

- 10 Paciente V – Feminino

Terapias anteriores

Tipo	Data (anos)	Duração	Razão para suspensão
sulfato Fe p.o.		Diversas tentativas de 30/40 dias	Escassa eficiência e ocorrência de distúrbios gastrintestinais
Gliconato férrico de sódio i.v. (Fe Férrico)	Somente um ciclo	Alguns dias	Suspensão devido à ocorrência de alergia

Após diversos ciclos de terapia com sulfato ferroso administrado oralmente, o paciente tem os seguintes valores:

	Hb	Ferro no soro	Ferritina	Duração do tratamento
Valores iniciais	8,4	22	<5	40 dias
Valores finais	9,7	46	21	

- 15 Devido a distúrbios intestinais observados no paciente, a terapia com ferro por administração intravenosa foi tentada. Suspensa após três infusões, devido à ocorrência de reação alérgica.

Exemplo 11

Paciente VI – Masculino

Terapias anteriores

Tipo	Data (anos)	Duração	Razão para a suspensão
Sulfato Fe p.o.	1 ano	alguns dias	distúrbios intestinais (diarréia)
Gliconato férrico de sódio i.v. (Fe Férrico)	2 anos	3 ciclos de 20 dias com 1 frasco i.v. em 250 ml de solução salina	Ocorrência de intolerância no terceiro ciclo (flebotomia)

- 20

Terapia com sulfato ferroso administrado oralmente, suspensa

devido à ocorrência, após alguns dias, de diarreia profusa. Começo da terapia com ferro por administração intravenosa.

	Hb	Ferro no soro	Ferritina	Duração do tratamento
Valores iniciais	10,2	41	35	20 dias
Valores finais	12,6	68	81	

Ocorrência de flebopatia durante a infusão após o terceiro ciclo de tratamento.

5 **Tabela 1:** *Valores de hemoglobina após tratamento oral com sulfato ferroso e/ou tratamento intravenoso com gliconato férrico de sódio com respeito ao tratamento oral com o tablete efervescente do exemplo 1.*

P.te/ Sexo	Terapia inicial	Razão para suspensão	Valores Hb (g/100 ml)	Terapia tablete efervesc.* 1º ciclo	Valores Hb (g/100 ml)	tab. efervescente **	Valor de Hb (g/100 ml)
1/F	1) Sulfato Fe p.o. 2) gliconato férrico de sódio i.v.	1) Ineficiência 2) Intolerância	9,1	Quelato de bis-glicinato de ferro	11,8	Quelato de bis-glicinato de ferro	12,3
2/F	1) Sulfato Fe p.o. 2) gliconato férrico de sódio i.v.	1) Ineficiência 2) Intolerância	9,9	Quelato de bis-glicinato de ferro	12,3	Quelato de bis-glicinato de ferro	12,9
3/F	1) Sulfato Fe p.o. 2) gliconato férrico de sódio i.v.	1) Ineficiência 2) Intolerância e pouca eficácia	10,3	Quelato de bis-glicinato de ferro	12,7	Quelato de bis-glicinato de ferro	13,1
4/M	Sulfato Fe p.o.	Ineficiência	8,9	Quelato de bisglicinato de ferro	11,9	Quelato de bis-glicinato de ferro	12,7
5/F	gliconato férrico de sódio i.v.	Intolerância e ineficiência	10,4	Quelato de bis-glicinato de ferro	12,1	Quelato de bis-glicinato de ferro	13,4
6/F	1) Sulfato Fe p.o. 2) gliconato férrico de sódio i.v.	1) Ineficiência 2) Intolerância	8,6	Quelato de bis-glicinato de ferro	10,0	Quelato de bis-glicinato de ferro	12,1
7/F	Sulfato Fe p.o.	Ineficiência e intolerância do paciente	11,1	Quelato de bis-glicinato de ferro	12,5	Quelato de bis-glicinato de ferro	13,6
8/F	1) Sulfato Fe p.o. 2) gliconato férrico de sódio i.v.	1) Ineficiência 2) Intolerância	10,9	Quelato de bis-glicinato de ferro	12,0	Quelato de bis-glicinato de ferro	12,9
9/M	1) Sulfato Fe p.o. 2) gliconato férrico de sódio i.v.	1) Ineficiência 2) Intolerância	11,8	Quelato de bis-glicinato de ferro	13,1	Quelato de bis-glicinato de ferro	14,3

10/F	1) Sulfato Fe p.o. 2) gliconato férrico de sódio i.v.	1) Ineficiência 2) Intolerância	10,2	Quelato de bis-glicinato de ferro	11,7	Quelato de bis-glicinato de ferro	13,4
11/F	1) Sulfato Fe p.o. 2) gliconato férrico de sódio i.v.	1) Ineficiência 2) Intolerância	9,9	Quelato de bis-glicinato de ferro	12,0	Quelato de bis-glicinato de ferro	13,2
12/M	1) Sulfato Fe p.o. 2) gliconato férrico de sódio i.v.	1) Ineficiência 2) Intolerância	11,1	Quelato de bis-glicinato de ferro	12,8	Quelato de bis-glicinato de ferro	14,0

* dois tabletes efervescentes por dia por 20 dias, em seguida um tablete por dia por 40 dias.

** dois tabletes efervescentes por dia por 20 dias cada 3 meses por cerca de um ano.

° O paciente seguiu uma dieta vegetariana.

Tabela 2 Valores de ferritina em seguida a tratamento oral com sulfato ferroso e/ou tratamento intravenoso com gliconato férrico de sódio com respeito ao tratamento oral com o tablete efervescente do exemplo 1.

P.te/ Sexo	Terapia inicial	Razão para suspensão	Valores Hb (g/100 ml)	Terapia tablete efervesc.* 1° ciclo	Valores Hb (g/100 ml)	tab. efervescente **	Valor do Hb (g/100 ml)
1/F	1) Sulfato de Fe p.o. 2) gliconato férrico de sódio i.v.	1) Ineficiência 2) Intolerância	20	Quelato de bis-glicinato de ferro	121	Quelato de bis-glicinato de ferro	147
2/F	1) Sulfato de Fe p.o. 2) gliconato férrico de sódio i.v.	1) Ineficiência 2) Intolerância	28	Quelato de bis-glicinato de ferro	101	Quelato de bis-glicinato de ferro	146
3/F	1) Sulfato de Fe p.o. 2) gliconato férrico de sódio i.v.	1) Ineficiência 2) Intolerância and pouca eficiência	18	Quelato de bis-glicinato de ferro	111	Quelato de bis-glicinato de ferro	177
4/M °	Sulfato de Fe p.o.	Ineficiência	<5	Quelato de bis-glicinato de ferro	43	Quelato de bis-glicinato de ferro	92
5/F	gliconato férrico de sódio i.v.	Intolerância and ineficiência	22	Quelato de bis-glicinato de ferro	100	Quelato de bis-glicinato de ferro	143
6/F	1) Sulfato de Fe p.o. 2) gliconato férrico de sódio i.v.	1) Ineficiência 2) Intolerância	7	Quelato de bis-glicinato de ferro	63	Quelato de bis-glicinato de ferro	79
7/F	Sulfato de Fe p.o.	Ineficiência e intolerância pelo paciente	23	Quelato de bis-glicinato de ferro	80	Quelato de bis-glicinato de ferro	193

8/F	1) Sulfato de Fe p.o. 2) gliconato férrico de sódio i.v.	1) Ineficiência 2) Intolerância	20	Quelato de bis-glicinato de ferro	96	Quelato de bis-glicinato de ferro	134
9/M	1) Sulfato de Fe p.o. 2) gliconato férrico de sódio i.v.	1) Ineficiência 2) Intolerância	27	Quelato de bis-glicinato de ferro	119	Quelato de bis-glicinato de ferro	206
10/F	1) Sulfato de Fe p.o. 2) gliconato férrico de sódio i.v.	1) Ineficiência 2) Intolerância	14	Quelato de bis-glicinato de ferro	54	Quelato de bis-glicinato de ferro	127
11/F	1) Sulfato de Fe p.o. 2) gliconato férrico de sódio i.v.	1) Ineficiência 2) Intolerância	12	Quelato de bis-glicinato de ferro	78	Quelato de bis-glicinato de ferro	151
12/M	1) Sulfato de Fe p.o. 2) gliconato férrico de sódio i.v.	1) Ineficiência 2) Intolerância	24	Quelato de bis-glicinato de ferro	67	Quelato de bis-glicinato de ferro	200

* dois tabletes efervescentes por dia por 20 dias, em seguida um tablete por dia por 40 dias.

** dois tabletes efervescentes por dia por 20 dias cada 3 meses por cerca de um ano.

° O paciente seguiu uma dieta vegetariana.

Tabela 3 *Valores de ferro no soro em seguida ao tratamento oral com sulfato ferroso e/ou tratamento intravenoso com gliconato férrico de sódio com respeito ao tratamento oral com o tablete efervescente do Exemplo 1.*

Pt/ sexo	Terapia inicial	Razão para suspensão	Valores de ferro no soro (mcg/dl)	Terapia tablete efervesc.	valores de ferro no soro (mcg/dl)	Manutenção tab. efervescente	Valores de ferro no soro (mcg/dl)
1/F	1) Sulfato de Fe p.o. 2) gliconato férrico de sódio i.v.	1) Ineficiência 2) Intolerância	27	Quelato de bis-glicinato de ferro	64	Quelato de bis-glicinato de ferro	71
2/F	1) Sulfato de Fe p.o. 2) gliconato férrico de sódio i.v.	1) Ineficiência 2) Intolerância	31	Quelato de bis-glicinato de ferro	70	Quelato de bis-glicinato de ferro	77
3/F	1) Sulfato de Fe p.o. 2) gliconato férrico de sódio i.v.	1) Ineficiência 2) Intolerância e pouca eficiência	39	Quelato de bis-glicinato de ferro	92	Quelato de bis-glicinato de ferro	84
4/M °	Sulfato de Fe p.o.	Ineficiência	16	Quelato de bis-glicinato de ferro	56	Quelato de bis-glicinato de ferro	68
5/F	gliconato férrico de sódio i.v.	Intolerância and ineficiência	30	Quelato de bis-glicinato de ferro	65	Quelato de bis-glicinato de ferro	78
6/F	1) Sulfato de Fe p.o. 2) gliconato férrico de sódio i.v.	1) Ineficiência 2) Intolerância	19	Quelato de bis-glicinato de ferro	44	Quelato de bis-glicinato de ferro	51

7/F	Sulfato de Fe p.o,	Ineficiência e intolerância pelo paciente	34	Quelato de bis-glicinato de ferro	62	Quelato de bis-glicinato de ferro	67
8/F	1) Sulfato de Fe p.o. 2) gliconato férrico de sódio i.v.	1) Ineficiência 2) Intolerância	29	Quelato de bis-glicinato de ferro	48	Quelato de bis-glicinato de ferro	51
9/M	1) Sulfato de Fe p.o. 2) gliconato férrico de sódio i.v.	1) Ineficiência 2) Intolerância	32	Quelato de bis-glicinato de ferro	73	Quelato de bis-glicinato de ferro	87
10/F	1) Sulfato de Fe p.o. 2) gliconato férrico de sódio i.v.	1) Ineficiência 2) Intolerância	33	Quelato de bis-glicinato de ferro	41	Quelato de bis-glicinato de ferro	80
11/F	1) Sulfato de Fe p.o. 2) gliconato férrico de sódio i.v.	1) Ineficiência 2) Intolerância	25	Quelato de bis-glicinato de ferro	57	Quelato de bis-glicinato de ferro	93
12/M	1) Sulfato de Fe p.o. 2) gliconato férrico de sódio i.v.	1) Ineficiência 2) Intolerância	32	Quelato de bis-glicinato de ferro	61	Quelato de bis-glicinato de ferro	103

* dois tabletes efervescentes por dia por 20 dias, em seguida um tablete por dia por 40 dias.

** dois tabletes efervescentes por dia por 20 dias cada 3 meses por cerca de um ano. –

° O paciente seguiu uma dieta vegetariana.

Conclusão

5 Assim, como evidenciável pelos exemplos e tabelas indicados acima, somente a terapia oral com quelato de bis-glicinato de ferro de acordo com a presente invenção permitiu um considerável aumento dos parâmetros sanguíneos examinados (ferro no soro, ferritina, hemoglobina) em pacientes celíacos sofrendo de anemia e eliminando os efeitos adversos (gastrointestinal ou outros) devidos à ingestão de sais de ferro convencionais, tanto por administração 10 oral como intravenosa.

Quando a terapia com quelato de bis-glicinato de ferro de acordo com a presente invenção foi realizada pôde ser admitido, de acordo com os dados conhecidos, que o produto poderia revelar melhor tolerância, porém tais resultados 15 de eficiência significativa foram totalmente inesperado.

REIVINDICAÇÕES

1. Quelato de bis-glicinato de ferro, caracterizado pelo fato de ser para uso no tratamento oral da anemia em pacientes afetados por doença celíaca na forma de um tablete ou em forma semissólida ou líquida.

5 2. Quelato de bis-glicinato de ferro de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de dito tablete ser um tablete efervescente.

10 3. Quelato de bis-glicinato de ferro de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo fato de dito tablete conter uma quantidade variando de 1 mg a 40 mg de íon ferro, preferivelmente de 2 a 20 mg de íon ferro.

 4. Quelato de bis-glicinato de ferro de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de dito tablete conter uma quantidade equivalente a cerca de 14 mg de íon ferro.

15 5. Quelato de bis-glicinato de ferro de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de ser administrado por dois tabletes efervescentes por dia, contendo cerca de 14 mg de íon ferro por tablete, por vinte dias.

20 6. Quelato de bis-glicinato de ferro de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de ser administrado por dois tabletes efervescentes por dia, contendo cerca de 14 mg de íon ferro por tablete, por vinte dias e por um tablete efervescente contendo cerca de 14 mg de íon ferro, por mais quarenta dias.

25 7. Quelato de bis-glicinato de ferro de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de dita forma semissólida ou líquida ser selecionada dentre suspensão ou solução.

 8. Quelato de bis-glicinato de ferro de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de dita forma semissólida ou líquida conter uma quantidade variando de 6 a 12 mg de íon ferro/ml, preferivelmente

cerca de 10 mg de íon ferro/ml.

9. Quelato de bis-glicinato de ferro de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de dito quelato de bis-glicinato de ferro ser formulado associado a pelo menos um adoçante e/ou um flavorizante.

10. Quelato de bis-glicinato de ferro de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de dito quelato de bis-glicinato de ferro ser administrado associado a pelo menos um outro ingrediente ativo.

11. Quelato de bis-glicinato de ferro de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de dita anemia ser anemia sideropênica.

RESUMO

“QUELATO DE BIS-GLICINATO DE FERRO”

A presente invenção se refere a quelato de bis-glicinato de ferro para uso no tratamento oral de anemia em paciente celíacos. Em particular, nas formas orais sólidas, o quelato de bis-glicinato de ferro de acordo com a invenção é administrado em uma quantidade que varia de 5 a 200 por dia (correspondendo de 1 a 40 mg de íon ferro), preferivelmente de 10 a 100 mg por dia (i.e. correspondendo de 2 a 20 mg de íon ferro). Nas formas semissólidas e líquidas, o quelato de bis-glicinato de ferro de acordo com a invenção é administrado em uma quantidade variando de 3 a 6 g/100 ml de solução (correspondendo de 6 a 12 mg de íon ferro/ml), preferivelmente cerca de 5g/100ml de solução (correspondendo a 10 mg de íon ferro/ml)