



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 333 814**

51 Int. Cl.:  
**A61K 33/26** (2006.01)  
**A61K 47/26** (2006.01)  
**A61P 25/28** (2006.01)  
**A61P 37/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06707742 .0**  
96 Fecha de presentación : **18.01.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1848446**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **31.10.2007**

54 Título: **Uso de compuestos de complejo de hierro (III).**

30 Prioridad: **09.02.2005 EP 05100907**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.03.2010**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.03.2010**

73 Titular/es: **VIFOR (INTERNATIONAL) AG.**  
**Rechenstrasse 37**  
**9001 St. Gallen, CH**

72 Inventor/es: **Tanner-Baumgartner, Jessica;**  
**Chandra, Ranjeet y**  
**Geisser, Peter**

74 Agente: **Urizar Anasagasti, Jesús María**

ES 2 333 814 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

# ES 2 333 814 T3

## DESCRIPCIÓN

Uso de compuestos de complejo de hierro (III).

5 La presente invención se refiere a nuevas aplicaciones terapéuticas de compuestos de complejo de hierro (III) con hidratos de carbono o derivados de los mismos, especialmente con dextrinas o productos de oxidación de dextrinas, especialmente para la producción de fármacos para mejorar las defensas inmunitarias y/o la función cerebral en pacientes sin deficiencia de hierro o anemia por deficiencia de hierro.

10 La deficiencia de hierro es la deficiencia de oligoelementos más frecuente a nivel mundial. No sólo se ven afectados niños, desde lactantes hasta adolescentes, en los países en desarrollo, sino que se observa también en un número significativo de niños en los países ricos industrializados. Por ejemplo, el 28% de los adolescentes en Canadá muestran síntomas de deficiencia de hierro.

15 A partir del documento WO 95/35113 se conoce el uso de óxido de hierro (III) como principio activo para el tratamiento de enfermedades de inmunodeficiencia, especialmente el SIDA.

A partir del documento DE 1 467980 se conocen preparaciones para inyección de hierro de uso terapéutico y procedimientos para su producción.

20 A partir del documento US 3076798 se conocen procedimientos para la producción de compuestos de complejo de hierro (III)-polimaltosa, que son adecuados para la administración parenteral.

A partir del documento WO 2004037865 se conoce el uso de complejos de hierro-hidrato de carbono para el tratamiento o la profilaxis de estados de deficiencia de hierro.

A partir del documento WO 03/087164 se conocen compuestos de complejo de hierro con dextrinas hidratadas para el tratamiento o la profilaxis de estados de deficiencia de hierro.

30 A partir del documento WO 02/46241 se conocen compuestos de complejo de hierro (III)-pululano y su uso para el tratamiento o la profilaxis de estados de deficiencia de hierro.

A partir de Baumgartner "New Aspects of Iron Therapy", Second Ferrum Meeting, Lisboa 1994 se conoce que tanto la actividad como la función cognitiva del hemisferio cerebral izquierdo dependen del estado del hierro de un individuo. En el mismo, Baumgartner menciona un estudio de Walter, según el cual una anemia por hierro conduce de manera significativa a un desarrollo psicomotor y mental limitado en los niños. El compuesto usado en el estudio fue sulfato de hierro. Sin embargo, después de 75 días de la administración de sulfato de hierro, Walter no encontró mejora alguna del desarrollo psicomotor y mental.

40 Otros estudios mencionados por Baumgartner muestran una mejora significativa de la función cognitiva en el caso de un tratamiento con hierro.

Además, Baumgartner presenta estudios clínicos que reflejan la influencia del estado del hierro sobre las funciones inmunológicas.

45 Se sabe que el sulfato de hierro provoca con relativa frecuencia desagradables reacciones secundarias dependientes de la dosis, tales como trastornos gastrointestinales o una decoloración de los dientes. El hierro de compuestos de sal de hierro está sujeto a la difusión pasiva de iones hierro libres. El hierro puede entrar en la circulación y de esta manera provocar reacciones secundarias o una intoxicación por hierro. De manera correspondiente, también el valor de DL50 en ratones blancos con 230 mg de hierro/kg es relativamente bajo. Por tanto, es desventajoso el uso de compuestos de sal de hierro, especialmente en el tratamiento de niños en los que el hierro es particularmente importante para el desarrollo del cerebro y del sistema inmunitario.

50 El estudio mencionado igualmente por Baumgartner en la publicación, Tucker "Iron status and brain function: serum ferritin levels associated with asymmetries of cortical electrophysiology and cognitive performance" (Am. J. Clin. Nutr. 1984; 39: 105-113) muestra que la función cerebral es proporcional al nivel de ferritina.

55 Oski "Effect of Iron Therapy on Behavior Performance in Nonanemic, Iron-Deficient Infants", PEDIATRICS 1983; volumen 71; 877-880 usa hierro-dextrano. El uso parenteral de hierro-dextrano es desventajoso porque puede producirse un choque anafiláctico inducido por dextrano.

60 El documento WO 2004/037865 de la solicitante da a conocer el uso de los compuestos de complejo de hierro (III) usados en la presente aplicación para la producción de un medicamento para el tratamiento de la deficiencia de hierro y anemia por deficiencia de hierro e indica la mejor tolerancia de estos complejos.

65 El documento 02/46241 da a conocer el uso de complejos de hierro (III)-pululano para la producción de un medicamento para el tratamiento de la deficiencia de hierro y anemia por deficiencia de hierro.

## ES 2 333 814 T3

El documento 95/35113 da a conocer la eficacia de compuestos de hierro (III) para el tratamiento de la inmunodeficiencia. Se describe una eficacia antiviral *in vitro* contra cepas del VIH.

5 Zeitschrift für die Gesamte Innere Medizin und ihre Grenzgebiete, 1988, volumen 43, n.º 21, págs. 597-601 es un artículo de revisión científico sobre las relaciones entre el aporte de hierro y el metabolismo del hierro en enfermedades infecciosas y parasitosis así como la capacidad funcional del sistema inmunitario. Se da a conocer especialmente que la administración intramuscular de determinados compuestos de hierro orgánicos tiene efectos desfavorables sobre las defensas frente a infecciones.

10 International Journal of Pediatric Hematology/Oncology, volumen 4, páginas 171-180 es un artículo de revisión científico sobre enfermedades asociadas al hierro en los glóbulos rojos durante la lactancia y la niñez. En ese documento se representan de forma general las consecuencias de anemias por deficiencia de hierro. No se tratan en particular compuestos de complejo de hierro (III).

15 Por tanto, los inventores se plantearon la tarea de encontrar compuestos de hierro muy tolerables, que sean adecuados para mejorar la función cerebral y las defensas inmunitarias especialmente en niños, incluidos lactantes y adolescentes.

20 En un estudio pudieron determinar que compuestos de complejo de hierro (III) con hidratos de carbono, especialmente con polimaltosa (maltodextrina) son particularmente tolerables, presentan un alto cumplimiento de los pacientes y producen una mejora significativa de las defensas inmunitarias y/o de la función cerebral. A este respecto fue sorprendentemente también que se encontrara una mejora significativa temprana de las defensas inmunitarias y/o de la función cerebral, aunque los compuestos de complejo de hierro (III)-polimaltosa conducen sólo a un aumento lento del nivel de ferritina. Basándose en este resultado completaron la presente invención. Por tanto, es objeto de la invención el uso de compuestos de complejo de hierro (III) con hidratos de carbono para la producción de un fármaco para mejorar las defensas inmunitarias y/o la función cerebral según la reivindicación 1.

30 La mejora de las defensas inmunitarias en el sentido de la invención significa una mejora significativa de las respuestas inmunitarias, tal como se muestra por ejemplo en una mejora significativa de la respuesta de los linfocitos frente a fitohemaglutinina (PHA) con el uso del método MTT, en una mejora en la prueba de azul de nitrotetrazolio (MBT) con el uso de neutrófilos, en una mejora de la capacidad bactericida de neutrófilos (PCA) medida mediante el procedimiento turbidimétrico, en una mejora de los anticuerpos monoclonales, por ejemplo CD3, CD4, CD8 y CD56, contados por ejemplo con un citómetro de flujo BD con un método de coloración sencillo y/o en la respuesta de anticuerpos frente al sarampión, *H. influenzae* y tétanos.

35 Una mejora de la función cerebral en el sentido de la invención incluye especialmente una mejora de las funciones cognitivas y del comportamiento emocional y se expresa por ejemplo en una mejora en la prueba de memoria a corto plazo (STM), en la prueba de memoria a largo plazo (LTM), en la prueba de las matrices progresivas de Raven, en la escala de inteligencia de Welschers para adultos (WAIS) y/o en el coeficiente emocional (prueba de EQ-i, YV de BarOn; versión para jóvenes).

40 Los compuestos de complejo de hierro (III) que pueden emplearse según la invención con hidratos de carbono incluyen preferiblemente aquéllos en los que los hidratos de carbono se seleccionan del grupo que consiste en dextranos, dextrinas así como pululano, y oligómeros de los mismos. Se prefieren especialmente compuestos de complejo de hierro (III) con dextrinas o productos de oxidación de las mismas. Ejemplos de la producción de los compuestos de complejo de hierro (III) según la invención se encuentran por ejemplo en los documentos de patente mencionados al principio DE 14679800, WO 04037865 A1, US 3076798, WO 03/087164 así como WO 02/46241, cuyo contenido de divulgación especialmente con respecto a los procedimientos de producción debe incluirse en su totalidad en el presente documento. El concepto de las "dextrinas" usadas preferiblemente según la invención es una designación genérica para distintos polímeros de bajo peso molecular y mayor peso molecular de unidades de D-glucosa, que se generan mediante hidrólisis incompleta de almidón. Pueden producirse además mediante polimerización de azúcares (por ejemplo, documentos WO02083739 A2, US20030044513 A1, US 3766165). A las dextrinas pertenecen las maltodextrinas o polimaltosas, que se producen mediante escisión enzimática de almidón de maíz o de patata con alfa-amilasa y que se caracterizan mediante el grado de hidrólisis expresado por el valor ED (equivalente de dextrosa). 55 La polimaltosa puede obtenerse según la invención también mediante hidrólisis ácida de dextrinas. La producción de los compuestos de complejo de hierro (III) que pueden emplearse según la invención tiene lugar en general mediante la reacción de sales de hierro (II) o (III), especialmente cloruro de hierro (III), con las dextrinas, especialmente polimaltosa, o productos de oxidación de las dextrinas en disolución acuosa alcalina (pH > 7) y tratamiento posterior. La producción se logra también en el intervalo de pH débilmente ácido. Sin embargo, se prefieren valores de pH alcalinos de por ejemplo >10.

60 El aumento del valor de pH tiene lugar preferiblemente de manera lenta o poco a poco, lo que puede tener lugar por ejemplo porque en primer lugar se añade una base débil, por ejemplo hasta un pH de aproximadamente 3; entonces puede neutralizarse adicionalmente a continuación con una base más fuerte. Como base débil se tienen en cuenta por ejemplo carbonatos, bicarbonatos alcalinos o alcalinotérreos, tales como carbonato o bicarbonato de sodio y potasio o amoniaco. Bases fuertes son por ejemplo hidróxidos alcalinos o alcalinotérreos, tales como hidróxido de sodio, potasio, calcio o magnesio.

## ES 2 333 814 T3

La reacción puede favorecerse mediante calentamiento. Por ejemplo pueden emplearse temperaturas del orden de magnitud de desde 15°C hasta la temperatura de ebullición. Se prefiere aumentar la temperatura poco a poco. De este modo puede calentarse por ejemplo en primer lugar hasta aproximadamente de 15 a 70°C y aumentarse poco a poco hasta la ebullición.

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

Tras tener lugar la reacción puede enfriarse la disolución obtenida por ejemplo hasta temperatura ambiente y dado el caso diluirse y dado el caso filtrarse. Tras enfriar, puede ajustarse el valor de pH mediante la adición de ácido o base al punto neutro o ligeramente por debajo, por ejemplo a valores de desde 5 hasta 7. Como bases pueden usarse por ejemplo las mencionadas anteriormente para la reacción. Los ácidos incluyen por ejemplo ácido clorhídrico y ácido sulfúrico. Las disoluciones obtenidas se purifican y pueden usarse directamente para la producción de fármacos. En cambio también es posible aislar los complejos de hierro (III) de la disolución, por ejemplo mediante precipitación con un alcohol, tal como un alcohol, por ejemplo etanol. El aislamiento puede tener lugar también mediante secado por pulverización. La purificación puede tener lugar de manera habitual, especialmente para la eliminación de sales. Esto puede tener lugar por ejemplo mediante ósmosis inversa, pudiéndose realizar una ósmosis inversa de este tipo por ejemplo antes del secado por pulverización o antes de la utilización directa en fármacos.

Los complejos de hierro (III) obtenidos presentan por ejemplo un contenido en hierro de desde el 10 hasta el 40% en peso/peso, especialmente del 20 al 35% en peso/peso. En general son muy solubles en agua. A partir de ellos pueden producirse disoluciones acuosas neutras con por ejemplo un contenido en hierro del 1% en peso/volumen al 20% en peso/volumen. Estas disoluciones pueden esterilizarse térmicamente.

Con respecto a la producción de compuestos de complejo de hierro (III)-polimaltosa puede remitirse también al documento US 3076798.

En una forma de realización preferida de la invención se usa un compuesto de complejo de hidróxido de hierro (III)-polimaltosa. Preferiblemente, este compuesto de complejo de hierro (III)-polimaltosa tiene un peso molecular en el intervalo de desde 20000 hasta 500000, en una forma de realización preferida de 30000 a 80000 Dalton (determinado por medio de cromatografía de permeación en gel, por ejemplo tal como se describe por Geisser *et al.* en *Arzneim. Forsch/Drug Res.* 42(11), 12,1439-1452 (1992), punto 2.2. 5.). Un compuesto de complejo de hidróxido de hierro (III)-polimaltosa especialmente preferido es Maltofer<sup>®</sup> que puede obtenerse en el mercado de la empresa Vifor AG, Suiza. En una forma de realización preferida adicional se usa un compuesto de complejo de hierro (III) con un producto de oxidación de una o varias maltodextrinas. Éste puede obtenerse por ejemplo a partir de una solución salina acuosa de hierro (III) y una disolución acuosa del producto de la oxidación de una o varias maltodextrinas con una disolución acuosa de hipoclorito a un valor de pH en el intervalo alcalino, en el que en el caso de la utilización de una maltodextrina su equivalente de dextrosa se encuentra a de 5 a 37 y en el caso de la utilización de una mezcla de varias maltodextrinas el equivalente de dextrosa de la mezcla se encuentra a de 5 a 37 y el equivalente de dextrosa de las maltodextrinas individuales contenidas en la mezcla se encuentra a de 2 a 40. El peso molecular promedio en peso Mw de los complejos obtenidos de este modo asciende por ejemplo a de 30 kDa a 500 kDa, preferiblemente de 80 a 350 kDa, de manera especialmente preferible hasta 300 kDa (determinado por medio de cromatografía de permeación en gel, por ejemplo tal como se describe por Geisser *et al.* en *Arzneim. Forsch/Drug Res.* 42(11), 12,1439-1452 (1992), punto 2.2. 5.). Con respecto a esto puede remitirse por ejemplo al documento WO 2004037865 A1, cuyo contenido de divulgación debe incluirse en su totalidad en la presente solicitud.

Con respecto a la producción de compuestos de complejo de hierro con dextrinas hidratadas puede remitirse al documento WO 03/087164.

Con respecto a la producción de compuestos de complejo de hierro (III)-pululano puede remitirse al documento WO 02/46241.

Los compuestos de complejo de hidróxido de hierro (III) usados según la invención se administran preferiblemente por vía oral. Sin embargo, en principio pueden administrarse también por vía parenteral, tal como por vía intravenosa, pero también por vía intramuscular. La dosis diaria oral asciende por ejemplo a entre 10 y 500 mg de hierro/día de aplicación. La administración puede tomarse sin reparo durante un periodo de tiempo de varios meses hasta la mejora del estado del hierro, reflejado mediante el valor de hemoglobina, la saturación de transferrina y el valor de ferritina, de los pacientes. La administración oral tiene lugar preferiblemente en forma de un comprimido, una cápsula, una emulsión o disolución acuosa, como granulado, cápsula, gel o como sobre. La aplicación de disoluciones o emulsiones se prefiere especialmente en el caso de niños en forma de jarabes o zumos, gotas, etc. Para ello pueden llevarse los compuestos de complejo de hidróxido de hierro (III)-dextrina con excipientes o vehículos farmacéuticos habituales a la forma de administración adecuada. Para ello pueden usarse aglutinantes o lubricantes, diluyentes, disgregantes habituales, etc.

## ES 2 333 814 T3

El uso según la invención puede tener lugar en niños, adolescentes y adultos. Tiene lugar preferiblemente para la producción de un fármaco para el tratamiento de niños. A este respecto, los niños incluyen lactantes y adolescentes o jóvenes.

5 El uso según la invención transcurre especialmente por medio de la mejora del nivel de neutrófilos, del nivel de anticuerpos y/o de la función linfocítica, determinada por ejemplo mediante la reacción linfocítica frente a fitohemaglutinina.

10 El uso según la invención sirve para el tratamiento de pacientes sin anemia por deficiencia de hierro o deficiencia de hierro.

Esta clasificación depende de la edad y del sexo de los pacientes y puede variar también individualmente. La clasificación puede tener lugar por ejemplo mediante el valor de hemoglobina y el valor para la saturación de transferrina (%). Valores de referencia para hemoglobina determinados mediante citometría de flujo (de manera fotométrica): Se enumeran métodos de ciano-hemoglobina por ejemplo en Charité, Institut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie (Instituto de Medicina de Laboratorio y Patobioquímica) (<http://www.charite.de/ilp/routlne/parameter.html>). La saturación de transferrina es por regla general en el caso de pacientes sin deficiencia de hierro > 16%.

20 Según M. Wick, W. Pinggera, P. Lehmann, Eisenstoffwechsel - Diagnostik und Therapien der Anämien, 4ª edición ampliada, Springer Verlag, Viena 1998 pueden determinarse de manera clínica-química todas las formas de deficiencia de hierro. A este respecto, una concentración de ferritina reducida va acompañada en general de saturación de transferrina baja y transferrina elevada de manera compensatoria.

25 Sorprendentemente se obtuvieron según la invención mejoras de las defensas inmunitarias y/o de la función cerebral en pacientes que disponían de un diagnóstico hematológico normal con respecto al estado del hierro.

La invención se explica y queda abarcada en su modo de acción mediante el siguiente ejemplo.

### Ejemplo

30 Con el uso de un comprimido recubierto (620 mg por cada comprimido), que contenía 357,0 mg de un compuesto de complejo de hidróxido de hierro (III)-polimaltosa (Maltofer®) correspondiente a 100 mg de hierro, se realizó un estudio en un solo centro sobre la complementación con hierro oral en adolescentes con deficiencia de hierro con o sin anemia con respecto a un grupo con placebo.

35 El objetivo del estudio comparativo era investigar los efectos del complejo de hidróxido de hierro (III)-polimaltosa administrado por vía oral (100 mg de hierro al día y placebo durante 6 días a la semana durante 8 meses) sobre las respuestas inmunitarias, el estado hematológico, las funciones cognitivas y las funciones del comportamiento en cuatro grupos de adolescentes con anemia por deficiencia de hierro, con deficiencia de hierro, sin deficiencia de hierro y anemia (complementación con hierro) y un grupo adicional sin deficiencia de hierro y anemia (grupo con placebo).

40 Para ello se seleccionaron al azar 500 adolescentes aparentemente sanos de ambos sexos de edades entre los 15 y los 18 años y se dividieron en los siguientes grupos con el uso de varios criterios hematológicos.

45

Grupo	Hemoglobina (g/dl)	Saturación de transferrina (%)
A: Anemia por deficiencia de hierro (IDA) (Comparación)	Chicos 7 - < 11,5	< 16
	Chicas 7 - < 10,5	< 16
B: Deficiencia de hierro (ID) (Comparación)	Chicos $\geq$ 11,5	< 16
	Chicas $\geq$ 10,5	< 16
C: Sin deficiencia de	Chicos $\geq$ 11,5	$\geq$ 16

65

## ES 2 333 814 T3

5	hierro, sin anemia, complementación normal (NS)	Chicas $\geq 10,5$	$\geq 16$
10	D: Placebo sin anemia, placebo normal (NP)	Chicos $\geq 11,5$	$\geq 16$
		Chicas $\geq 10,5$	$\geq 16$

15 Cada grupo consistía en 30 sujetos de prueba y había en total 120 sujetos de prueba, que se dividieron en los cuatro grupos mencionados anteriormente (NP, NS, ID e IDA).

### 20 *Procedimiento de prueba*

#### *Evaluación hematológica*

25 Se extrajo sangre venosa de los 120 sujetos de prueba con el uso de tubos Vacutest y en un análisis de sangre Sysmax se analizaron todos los parámetros sanguíneos. Se separaron los sueros de las muestras de sangre y se almacenaron a  $-20^{\circ}\text{C}$ . Se sometieron las muestras de suero a determinaciones de SFe y TIBC mediante procedimientos convencionales (manual NIN, 1983). Se calculó TS a partir de SFe y TIBC y se indicó como porcentaje. Se realizaron análisis de ferritina en suero con el uso de un “ensayo de inmunoabsorción unido a enzimas” (ELISA).

30 Se determinaron el folato sérico y la cianocobalamina (B12) mediante procedimientos convencionales.

#### *Respuestas inmunitarias*

35 Se separaron los neutrófilos y linfocitos de muestras de sangre recientes mediante el método de gradiente de densidad doble en una sola etapa y se realizaron los siguientes ensayos inmunológicos para los 120 sujetos de prueba:

Respuesta de los linfocitos frente a fitohemaglutinina (PHA) con el uso del método MTT,

40 Prueba de azul de nitrotetrazolio (MBT) con el uso de neutrófilos,

Capacidad bactericida de los neutrófilos (BCA) medida mediante el método turbidimétrico.

45 Con el uso de muestras recientes de la sangre completa se realizaron recuentos de los anticuerpos monoclonales CD3, CD4, CD8 y CD56 con el uso de un citómetro de flujo BD mediante el método de coloración simple y se expresaron como porcentaje para los 120 sujetos.

Con el uso de muestras de suero de los 120 sujetos de prueba se realizaron las siguientes pruebas:

50 Respuestas de anticuerpos frente a sarampión, virus de la gripe y tétanos.

Proteína C-reactiva con el uso de un método semicuantitativo.

#### *Funciones cognitivas y comportamiento emocional*

55 Se determinaron las funciones cognitivas y el comportamiento emocional de los 120 sujetos de prueba según las pruebas usadas con mayor frecuencia y según la metodología establecida:

- 60 1. Prueba de memoria a corto plazo (STM)
2. Prueba de memoria a largo plazo (LTM)
3. Matrices progresivas de Raven (RPM)
- 65 4. Escala de inteligencia de Weschlers para adultos (WAIS)
5. Coeficiente emocional (prueba de EQ-i; YV de BarOn; versión para jóvenes).

## ES 2 333 814 T3

### Evaluación del rendimiento escolar

Se determinó individualmente el rendimiento escolar de los 120 sujetos de prueba mediante una prueba de rendimiento escolar.

5

Se realizaron *evaluaciones antropométricas*, exámenes físicos, análisis de orina y heces según procedimientos convencionales.

### 10 Valoración estadística

La comparación de los valores promedio de los parámetros a lo largo de periodos de tiempo consecutivos dio como resultado una idea del efecto del tratamiento. En función de la naturaleza, la valoración requería un “*repeated measures design*” (diseño de medidas repetidas). Para cada parámetro había tres juegos de observaciones, que estaban todos correlacionados. En consecuencia, “la prueba de medidas repetidas” es el medio adecuado y se realizó el análisis estadístico con ayuda del software SPSS. El método sometió a prueba la significación de los valores de los parámetros a lo largo de la duración (puntos de tiempo) entre los grupos y, en caso de que exista, la interacción entre duración y grupo. Se realizaron múltiples comparaciones entre distintos grupos automáticamente mediante “la prueba de medidas repetidas” con ayuda de la LSD (*Least Significance Difference Test*, (prueba de diferencias mínimas significativas)).

20

### Resultados

Se encontraron efectos favorables en todas las pruebas realizadas, concretamente con respecto al estado hematológico, el estado inmunitario de la función cognitiva y del comportamiento emocional.

25

Se encontraron aumentos significativos para todos los parámetros hematológicos relacionados con el hierro desde la línea de base hasta los cuatro meses y nuevamente desde los cuatro meses hasta los ocho meses de la complementación en todos los grupos a los que se les administró la preparación de hierro, concretamente el grupo con deficiencia de hierro (IDA) (comparación) o sin anemia (ID) (comparación) y aquél con hematología normal, que se complementó (NS) (según la invención).

30

Hubo un aumento significativo en la respuesta de los linfocitos frente a fitohemaglutinina, destrucción bacteriana mediante ensayo con neutrófilos, prueba de azul de nitrotetrazolio y el nivel de los anticuerpos frente a sarampión y *Haemophilus influenzae* en los tres grupos con complementación (IDA, ID, NS) durante los espacios de tiempo de los 0 a los cuatro meses y de los 4 a los 8 meses. Para los anticuerpos frente al tétanos la diferencia entre la línea de base y los 8 meses fue significativa para estos tres grupos.

35

Se mejoró la función cognitiva desde la línea de base hasta los cuatro meses y desde los 4 hasta los 8 meses en todas las pruebas, incluyendo SAT, exceptuando EQ.

40

Estos aumentos en las funciones hematológicas, inmunológicas y cognitivas tienen una significación clínica considerable. Mediante la administración regular de un complejo de hidróxido de hierro (III)-polimaltosa pueden mejorarse las defensas inmunitarias y la función cerebral con enormes ventajas para la sociedad.

45

50

55

60

65

# ES 2 333 814 T3

## REIVINDICACIONES

5 1. Uso de compuestos de complejo de hierro (III) con hidratos de carbono, para la producción de un fármaco para mejorar las defensas inmunitarias y/o la función cerebral en pacientes sin anemia por deficiencia de hierro o deficiencia de hierro, en el que el compuesto de complejo de hierro (III) es un compuesto de complejo de hierro (III)-polimaltosa o un compuesto de complejo de hierro (III) con un producto de oxidación de una o varias maltodextrinas.

10 2. Uso según la reivindicación 1, en el que el compuesto de complejo de hierro (III)-polimaltosa tiene un peso molecular en el intervalo de desde 20000 hasta 500000 Dalton.

15 3. Uso según la reivindicación 1, en el que el compuesto de complejo de hierro (III) con un producto de oxidación de una o varias maltodextrinas es un complejo de hierro-hidrato de carbono soluble en agua, que puede obtenerse a partir de una solución salina acuosa de hierro (III) y una disolución acuosa del producto de la oxidación de una o varias maltodextrinas con una disolución acuosa de hipoclorito a un valor de pH en el intervalo alcalino, en el que en el caso de la utilización de una maltodextrina su equivalente de dextrosa se encuentra a de 5 a 37 y en el caso de la utilización de una mezcla de varias maltodextrinas el equivalente de dextrosa de la mezcla se encuentra a de 5 a 37 y el equivalente de dextrosa de las maltodextrinas individuales contenidas en la mezcla se encuentra a de 2 a 40.

20 4. Uso según una de las reivindicaciones 1 a 3 para la producción de un fármaco para la administración oral o parenteral.

25 5. Uso según una de las reivindicaciones 1 a 4 para la producción de un fármaco para el tratamiento de niños, adolescentes o adultos.

6. Uso según una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el fármaco se encuentra en forma de un comprimido, una emulsión o disolución acuosa, como granulado, cápsula, gel o como sobre.

30 7. Uso según una de las reivindicaciones 1 a 6 para mejorar el nivel de neutrófilos, el nivel de anticuerpos y/o la función linfocítica, determinada mediante la reacción linfocítica frente a fitohemaglutinina.

35

40

45

50

55

60

65