



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

(21) **PI0617227-0 A2**

(22) Data de Depósito: 28/09/2006
(43) Data da Publicação: 19/07/2011
(RPI 2115)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 33/26 2006.01
A61K 33/34 2006.01
A23L 1/304 2006.01

(54) Título: **MISTURA DE SAIS DE FERRO E COBRE
DISFARÇANDO GOSTO METÁLICO**

(30) Prioridade Unionista: 11/10/2005 EP 05 292120.2

(73) Titular(es): Bayer Consumer Care AG

(72) Inventor(es): CATHERINE KABARADJIAN, PATRICE
GARCIN

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006009434 de 28/09/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/042153 de 19/04/2007

(57) Resumo: MISTURA DE SAIS DE FERRO E COBRE DISFARÇANDO GOSTO METÁLICO. A presente invenção refere-se a uma nova composição oral sem gosto metálico compreendendo uma fonte de ferro e/ou uma fonte de cobre, seu processo de preparação e seu uso para equilibrar o fornecimento de ferro como suplemento nutricional.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**MISTURA DE SAIS DE FERRO E COBRE DISFARÇANDO GOSTO METÁLICO**".

A presente invenção refere-se a uma nova composição oral sem gosto metálico compreendendo uma fonte de ferro e/ou uma fonte de cobre, seu processo de preparação e seu uso para equilibrar o fornecimento de ferro como suplemento nutricional.

O ferro é essencial à maioria das formas de vida e à fisiologia humana normal. O ferro é uma parte integral de muitas proteínas e enzimas que mantêm uma boa saúde. Nos seres humanos, o ferro é componente essencial de proteínas envolvidas no transporte de oxigênio (Dallman PR. *Biochemical basis for the manifestations of iron deficiency*. Annu. Ver Nutr 1986, 6, 13-40). Ele é também essencial para regulação do crescimento de células e a diferenciação (Andrews NC *Disorders of iron metabolism* N Engl J Med 1999, 341, 1986-95). Uma deficiência de ferro limita a entrega de oxigênio às células, resultando em fadiga, desempenho pobre no trabalho, e imunidade diminuída (Haas JD, Brownie T 4th. *Iron deficiency and reduced work capacity: a critical review of the research to determine a causal relationship*. J. Nutr 2001, 131, 691S-6S, Bhaskaram P. *Immunobiology of mild micronutrient deficiencies*. Br J Nutr 2001, 85, S75-80).

São conhecidas várias composições orais para o uso de suplemento nutricional ou dietético contendo ferro. As composições conhecidas são, por exemplo, suplementos multivitamínicos e minerais ou formas de dosagem oral contendo uma maior dose de ferro para tratamento de sintomas de deficiência de ferro. Entretanto, para evitar um gosto metálico ruim, a quantidade de ferro é limitada e o uso de uma complexa e orenosa tecnologia para disfarçar o gosto tal como revestimento de grânulos ou comprimidos contendo ferro, mistura de sabores para disfarçar o gosto, uso de cápsulas se necessário.

O objetivo da presente invenção é fornecer uma composição oral alternativa contendo uma fonte de ferro e/ou uma fonte de cobre não tendo o gosto metálico ruim e evitando uma tecnologia complexa e orenosa de disfarçar o gosto ruim.

Surpreendentemente foi descoberto que um gosto metálico ruim da composição conforme a presente invenção pode ser evitado.

O assunto da presente invenção é uma composição oral compreendendo uma fonte de ferro, selecionada do grupo consistindo em polimaltose de ferro, ferro carbonila, e/ou citrato de cobre como fonte de cobre.
5 A composição oral conforme a invenção não tem um gosto metálico ruim, em particular o gosto posterior.

A fonte de ferro polimaltose de ferro é um complexo macromolecular solúvel em água de hidróxido polinuclear de ferro (III) e dextrina parcialmente hidrolisada (polimaltose). A polimaltose de ferro é conhecida e está
10 descrita em Martindale 32ª edição, 12864h, pg. 1349.

A fonte de ferro ferro carbonila é uma forma de ferro elementar purificado especial tendo um tamanho médio de partícula de menos de 7 µm. Ferro carbonila é conhecido sob o nº CAS 7439-89-6, BP73.

De acordo com a presente invenção, o citrato de cobre inclui
15 qualquer tipo de solvato tal como hidratos. Preferivelmente é usado o hemipentahidrato de citrato de cobre.

A quantidade da fonte de ferro na composição conforme a invenção é de 1 a 60 mg, preferivelmente de 2 a 20 mg com base no ferro.

A quantidade de citrato de cobre na composição de acordo com
20 a invenção é de 0,1 a 2 mg, preferivelmente 0,3 a 1,1 mg com base no cobre.

Em particular a razão entre ferro e cobre na composição é de 1:2 a 50:1, preferivelmente 5:1 a 25:1, mais preferivelmente de 10:1 a 20:1. "Razão" significa para o propósito da invenção a razão em peso dos componentes individuais com base no ferro e no cobre.
25

A composição conforme a invenção pode também compreender outros ingredientes ativos tais como vitaminas e minerais. Vitaminas incluem, mas não estão limitadas a, vitamina A, beta-caroteno, vitamina C (ácido ascórbico), vitamina D3 (colecalfiferol), vitamina E (acetato de tocoferol),
30 vitamina B1 (tiamina), vitamina B2 (riboflavina), nicotinamida, vitamina B5 (ácido pantotênico), vitamina B6 (piridoxina), ácido fólico, vitamina B12 (cia-

nocobalamina), vitamina K1 e biotina. Minerais incluem, mas não estão limitados a, sais de cálcio tais como carbonato de cálcio, fosfato de cálcio, glicerofosfato de cálcio; sais de magnésio tais como fosfato de magnésio ou óxido de magnésio; sais de zinco tais como citrato de zinco; sais de selênio tais como selenato de sódio; iodeto de potássio; sais de manganês tais como sulfato de manganês; sais molibdato tais como molibdato de sódio; sais de cromo tais como cloreto de cromo; cloreto de sódio e cloreto de potássio.

Além disso a composição conforme a invenção pode também compreender em adição fumarato de ferro 60% **Descote**. Uma composição preferida compreende citrato de cobre e fumarato de ferro 60% **Descote**.

Fumarato de ferro 60% **Descote** contém 60% de fumarato de ferro revestido com 40% mono- e diglicerídeos (Merck index 12...^a edição, pg. 4087, ref. 4094, Martindale 32^a edição, pg. 1339 ref. 5054).

O assunto da presente invenção é uma composição oral compreendendo uma fonte de ferro, selecionado do grupo consistindo em polimaltose de ferro e ferro carbonila, e/ou citrato de cobre e opcionalmente pelo menos um outro mineral e/ou vitamina.

A composição conforme a invenção é administrada oralmente uma ou mais, preferivelmente até três, mais preferivelmente até duas vezes por dia. Com cada administração o número de formas de dosagens tomadas ao mesmo tempo não deve exceder duas.

A composição conforme a presente invenção pode ser usada como suplemento nutricional ou como suplemento dietético para equilibrar o fornecimento de ferro em um paciente. Um paciente, para o propósito desta invenção, é um mamífero, inclusive um ser humano.

Todavia, pode, em alguns casos, ser vantajoso desviar das quantidades especificadas, dependendo do peso do corpo, do comportamento individual voltado para o ingrediente ativo, tipo de preparação e tempo de intervalo no qual a administração é efetuada. Por exemplo, menos que as quantidades mínimas anteriormente mencionadas pode ser suficiente em alguns casos, enquanto o limite superior especificado tem que ser excedido em outros casos.

A composição conforme a invenção compreende formas de administração adequadas que entregam o composto da invenção e que incluem, mas não estão limitadas a, comprimidos, comprimidos que se desintegram rapidamente na cavidade oral (comprimidos orodispersíveis), pós, sachês, grânulos, comprimidos, comprimidos mastigáveis, comprimidos dispersíveis, composições efervescentes tais como, por exemplo, comprimidos efervescentes ou grânulos efervescentes, líquidos, soluções, emulsões, géis, xaropes e gotas.

É dada preferência a comprimidos, grânulos, comprimidos orodispersíveis, comprimidos efervescentes e grânulos efervescentes. Mais preferivelmente as formas de aplicação são comprimidos comestíveis, comprimidos orodispersíveis, gomas de mascar, comprimidos dispersíveis, comprimidos efervescentes e grânulos efervescentes.

Ingredientes das formas de dosagem oral são aqueles que são aceitos para medicamentos e suplementos nutricionais e fisiologicamente não condenáveis, por exemplo: como material de enchimento de derivados de celulose (por exemplo, celulose microcristalina), açúcares (por exemplo, lactose), álcoois de açúcar (por exemplo, manitol, sorbitol), material de enchimento inorgânico (por exemplo, fosfatos de cálcio), aglutinantes (por exemplo, polivinilpirrolidina, gelatina, derivados de amido e derivados de celulose), e todos os outros excipientes necessários para produção de fórmulas de medicamentos e suplementos nutricionais com as propriedades desejadas, por exemplo, lubrificantes (estearato de magnésio), por exemplo, desintegrantes (polivinilpirrolidina com encadeamento cruzado, carboximetilcelulose de sódio), por exemplo, agentes umectantes (por exemplo, laurilo sulfato de sódio), por exemplo, agentes retardadores da liberação (por exemplo, derivados de celulose, derivados de ácido poliacrílico), por exemplo, estabilizadores, por exemplo, adoçantes, por exemplo, antioxidantes, por exemplo, conservantes, por exemplo, temperos, por exemplo, pigmentos coloridos, por exemplo, pares efervescentes preferivelmente ácido cítrico como componente ácido e carbonato de sódio e/ou carbonato de hidrogênio sódio como componente básico).

Fórmulas líquidas são igualmente produzidas por um método padrão usando-se excipientes que são comuns para medicamentos e suplementos nutricionais e contêm os ingredientes ativos ou dissolvidos ou em suspensão. Volumes de administração típicos desses extratos de medicamentos e suplementos nutricionais são 1 a 10 ml. Exemplos de excipientes nessas fórmulas líquidas são: solventes (por exemplo, água, álcool, óleos naturais ou sintéticos, por exemplo, triglicerídeos de cadeia média), solubilizadores (por exemplo, glicerol, derivados de glicol), agentes umectantes (por exemplo, polissorbato, laurilo sulfato de sódio) e também excipientes necessários para produzir fórmulas de medicamentos e suplementos nutricionais das propriedades desejadas, por exemplo, agentes de aumento de viscosidade, por exemplo, agentes corretores de pH, por exemplo, adoçantes e temperos, por exemplo, antioxidantes, por exemplo, estabilizadores, por exemplo, conservantes.

Excipientes para medicamentos e suplementos nutricionais familiares às pessoas versadas na técnica estão também descritos, por exemplo, no seguinte manual: "Manual de Medicamentos e Excipientes", Wade, A. & Weller, P.J., American Pharmaceutical Association, Washington, 2ª edição, 1994.

As formas de dosagem mencionadas aqui são produzidas pelos processos-padrão gerais. Por exemplo, comprimidos ou comprimidos mastigáveis podem ser produzidos misturando-se e/ou granulando-se os ingredientes ativos juntamente com os excipientes para formar uma mistura que é finalmente prensada em comprimidos. Opcionalmente misturas diferentes contendo ingredientes e excipientes diferentes podem ser pré-misturados e combinados até uma mistura final que é então prensada em comprimidos. No caso de uma fórmula efervescentes o par ácido/base pode ser adicionado, por exemplo, à mistura final ou o ácido e a base são adicionados à mistura em momentos diferentes. Também a base e o ácido podem ser adicionados a diferentes misturas que são finalmente combinados.

A vantagem da composição da presente invenção é que para a preparação da composição uma tecnologia de disfarce de gosto complexa e

orensa, conhecida da técnica anterior, tal como revestimento de comprimidos ou grânulos ou colocação dos componentes de ferro em uma cápsula não é necessária. A composição da presente invenção pode ser preparada por procedimentos padrão simples e bastante conhecidos. Outro método de

5 disfarce de gosto bastante conhecido é a adição de sabores para cobrir e disfarçar o gosto ruim. Esse método de disfarce de gosto é normalmente restrito a apenas alguns poucos sabores aplicáveis que têm que ser selecionados em cada caso. Entretanto, ingredientes para dar sabor não são necessários para disfarçar o sabor nas composições da presente invenção.

10 O assunto da presente invenção é uma composição oral compreendendo uma fonte de ferro, selecionada do grupo consistindo em polimaltose de ferro e ferro carbonila, e citrato de cobre como fonte de cobre que não têm gosto metálico em particular após o gosto e que não é um comprimido revestido, um grânulo revestido ou uma cápsula.

15 O assunto da presente invenção é uma composição oral compreendendo uma fonte de ferro, selecionada do grupo consistindo em polimaltose de ferro e ferro carbonila, e citrato de cobre como fonte de cobre e opcionalmente pelo menos um outro mineral e/ou vitamina onde a composição não tem gosto metálico e não é um comprimido revestido, um grânulo

20 revestido ou uma cápsula.

 É dada preferência a um comprimido orodispersível de rápida desintegração. O tempo de desintegração é menor que 100 s, preferivelmente menor que 80 s.

EXEMPLOS:

25 EXEMPLO 1

Comprimido mastigável		Peso do comprimido 1.230 g	
Ingredientes ativos	Quantidade baseada no ingrediente ativo [mg]	Forma do ingrediente ativo	Quantidade da forma do ingrediente ativo [mg]
Vit A	400	Vitamina a palmitato 100000 iu/g	13,33
Vit C	30	Ácido ascórbico	30
Vit D3	2,5	Colecalciferol 100000 iu/g	0,8
Vit E	5	Acetato de tocoferol 50% cws/s	14
Tiamina (b1)	1,5	Nitrato de tiamina 33% rocoat	3,9
Riboflavina	1,2	Riboflavina 33% rocoat	3,6
Nicotinamida (pp)	13,5	Nicotinamida	13,5
Ácido pantotênico (b5)	3	Pantotenato de cálcio	3,26
Piridoxina (b6)	1,5	Cloridrato de piridoxina 33% rocoat	5,46
Ácido fólico	150	Ácido fólico 10% trituração	1,5
Cianocobalamina (b12)	0,75	Dry vit 0,1 % ws	0,75
Biotina	75	Biotina 1% trituração	7,5
Cálcio	60	Carbonato de cálcio dccc90l	166,53
Magnésio	25	Óxido de magnésio	41,45
Fósforo			
Ferro	4	Ferro carbonila	4,08
Zinco	3,75	Citrato triidrato de zinco	12,02
Iodo	37,5	Iodeto de potássio	0,75

Comprimido mastigável		Peso do comprimido 1.230 g	
Ingredientes ativos	Quantidade baseada no ingrediente ativo [mg]	Forma do ingrediente ativo	Quantidade da forma do ingrediente ativo [mg]
Selênio	25	Selenato anidro de sódio 1% trituração	2,5
Cobre	0,45	Citrato de cobre 2,5 h ₂ O	1,28
Manganês	0,9	Sulfato monohidrato de manganês	2,77
Molibdênio	22,5	Molibdato diidrato de sódio	2,25
Cromo	12,5	Cloreto hexahidrato crômico 1% trituração	1,25

EXEMPLO 2

Comprimido mastigável		Peso do comprimido 1.230 g	
Ingredientes ativos	Quantidade baseada no ingrediente ativo [mg]	Forma do ingrediente ativo	Quantidade da forma do ingrediente ativo [mg]
Vit A	400	Vitamina A palmitato 100000 iu/g	13,3
Vit C	30	Ácido ascórbico	30
Vit D3	2,5	Colecalciferol 100000 iu/g	0,8
Vit E	5	Acetato de tocoferol 50% cws/s	14
Tiamina (b1)	1,05	Nitrato de tiamina 33% rocoat	3,9
Riboflavina	1,2	Riboflavina 33% rocoat	3,6
Nicotinamida (pp)	13,5	Nicotinamida	13,5

Comprimido mastigável		Peso do comprimido 1.230 g	
Ingredientes ativos	Quantidade baseada no ingrediente ativo [mg]	Forma do ingrediente ativo	Quantidade da forma do ingrediente ativo [mg]
Ácido pantotênico (b5)	3	Pantotenato de cálcio	3,26
Piridoxina (b6)	1,5	Cloridrato de piridoxina 33% rocoat	5,46
Ácido fólico	150	Ácido fólico 10% trituração	1,5
Cianocobalamina (b12)	0,75	Dry vit 0,1 % ws	0,75
Biotina	75	Biotina 1% trituração	7,5
Cálcio	60	Carbonato de cálcio dccc90l	166,53
Magnésio	25	Óxido de magnésio	41,45
Fósforo			
Ferro	4	Ferro carbonila	8,8
Zinco	3,75	Citrato triidrato de zinco	12,02
Iodo	37,5	Iodeto de potássio	0,75
Selênio	25	Selenato anidro de sódio 1% trituração	2,5
Cobre	0,45	Citrato de cobre 2,5 h ₂ O	1,28
Manganês	0,9	Sulfato monohidrato de manganês	2,77
Molibdênio	22,5	Molibdato diidrato de sódio	2,25
Cromo	12,5	Cloreto hexaidrato crômico 1% trituração	1,25

OUTROS EXCIPIENTES PODEM SER ADICIONADOS AOS EXEMPLOS 1 e 2:

Excipientes	Quantidade [mg]
xilitol	75
talco	50
ácido cítrico anidro	20
estearato de magnésio	10
aroma de laranja	10
aroma de maracujá	5
aspartame	5
sucralose	1,5
óxido de ferro	3

EXEMPLO 3

Comprimido efervescente			
ingredientes ativos	quantidade baseada no ingrediente ativo	forma do ingrediente ativo	quantidade da forma do ingrediente ativo
Vit A	595	vitamina A palmitato 100000 iu/g	13,33
beta-caroteno	0,63	<u>Betatab 10% E</u>	0,63
Vit C	180	ácido ascórbico	30
Vit D3	5	Colecalciferol 100000 IU/g	0,8
Vit E	10	acetato de tocoferol 50% CWS/F	14
Vit K	0,03	vitamina K1 5% SD	
Tiamina (B1)	4,2	fosfato de tiamina	3,9
Riboflavina (B2)	4,8	fosfato de riboflavina	3,6
Nicotinamida (PP)	54	Nicotinamida	13,5
ácido pantotênico (B5)	18	pantotenato de cálcio	3,26
Piridoxina (B6)	6	cloridrato de piridoxina 33% rocoat	5,46
ácido fólico	600	Ácido fólico 10% trituração	1,5
Cianocobalamina (B12)	0,003	Dry vit B12 0,1 % WS	0,75
biotina	0,03	Biotina 1% trituração	7,5
cálcio	120	carbonato de cálcio	71,7
		fosfato de cálcio dibásico anidro	151,38
		glicerofosfato de cálcio	259,86
magnésio	45	fosfato de magnésio triidrato dibásico	322,81

Comprimido efervescente			
ingredientes ativos	quantidade baseada no ingrediente ativo	forma do ingrediente ativo	quantidade da forma do ingrediente ativo
fósforo	126,3	See Ca & Mg	
ferro	18	ferro carbonila	18,33
zinco	8	citrato triidrato de zinco	25,63
iodo	0,075	iodeto de potássio	0,098
selênio	0,055	selenato de sódio	0,132
cobre	0,9	citrato de cobre	2,57
manganês	1,8	sulfato monohidrato de manganês	5,54
molibdênio	0,045	molibdato diidrato de sódio	0,113
cromo	0,025	cloreto hexahidrato de cromo	0,128
cloro	39,8	cloreto de sódio	30
potássio	20,4	cloreto de potássio	43,51

EXEMPLO 4

Comprimido efervescente			
ingredientes ativos	quantidade baseada no ingrediente ativo	forma do ingrediente ativo	quantidade da forma do ingrediente ativo
Vit A	595	vitamina A palmitato 100000 iu/g	13,33
beta-caroteno	0,63	Betatab 10% E	0,63
Vit C	180	ácido ascórbico	30
Vit D3	5	Colecalciferol 100000 IU/g	0,8
Vit E	10	acetato de tocoferol 50% CWS/F	14
Vit K	0,03	vitamina K1 5% SD	
Tiamina (B1)	4,2	fosfato de tiamina	3,9
Riboflavina (B2)	4,8	fosfato de riboflavina	3,6
Nicotinamida (PP)	54	Nicotinamida	13,5
ácido pantotênico (B5)	18	pantotenato de cálcio	3,26
Piridoxina (B6)	6	cloridrato de piridoxina 33% rocoat	5,46
ácido fólico	600	Ácido fólico 10% trituração	1,5
Cianocobalamina (B12)	0,003	Dry vit B12 0,1 % WS	0,75
biotina	0,03	Biotina 1% trituração	7,5

Comprimido efervescente			
ingredientes ativos	quantidade baseada no ingrediente ativo	forma do ingrediente ativo	quantidade da forma do ingrediente ativo
cálcio	120	carbonato de cálcio	71,7
		fosfato de cálcio dibásico anidro	151,38
		glicerofosfato de cálcio	259,86
magnésio	45	fosfato de magnésio triidrato dibásico	322,81
fósforo	126,3	See Ca & Mg	
ferro	18	ferro carbonila	39,82
zinco	8	citrato triidrato de zinco	25,63
iodo	0,075	iodeto de potássio	0,098
selênio	0,055	selenato de sódio	0,132
cobre	0,9	citrato de cobre	2,57
manganês	1,8	sulfato monohidrato de manganês	5,54
molibdênio	0,045	molibdato diidrato de sódio	0,113
cromo	0,025	cloreto hexahidrato de cromo	0,128
cloro	39,8	cloreto de sódio	30
potássio	20,4	cloreto de potássio	43,51

OUTROS EXCIPIENTES PODEM SER ADICIONADOS AOS EXEMPLOS 3

E 4:

excipientes	Quantidade [mg]
maltitol	Qs
sorbitol	Qs
bicarbonato de sódio	950
ácido cítrico anidro	1800
carbonato de sódio	65
PVP	30
poli vinil pirrolidona	7
Ester sacarose de ácidos graxos	0,15
betanina	5
aroma de laranja	77
aroma de maracujá	30
aspartame	35
acesulfame K	20

qs: quantum satis = quantidade a adicionar para alcançar o peso do comprimido.

EXEMPLO 5

Comprimido oro-dispersível		Peso do comprimido mg	
Ingredientes ativos	Quantidade baseada no ingrediente ativo [mg]	Forma do ingrediente ativo	Quantidade da forma do ingrediente ativo [mg]
Vit A	400	Vitamina a palmitato 100000 iu/g	13,3
Vit C	30	Ácido ascórbico	30
Vit D3	2,5	Colecalciferol 100000 iu/g	0,8
Vit E	5	Acetato de tocoferol 50% cws/s	14
Tiamina (b1)	1,05	Nitrato de tiamina 33% rocoat	3,9
Riboflavina	1,2	Riboflavina 33% rocoat	3,6
Nicotinamida (pp)	13,5	Nicotinamida	13,5
Ácido pantotênico (b5)	3	Pantotenato de cálcio	3,26
Piridoxina (b6)	1,5	Cloridrato de piridoxina 33% rocoat	5,46
Ácido fólico	150	Ácido fólico 10% trituração	1,5
Cianocobalamina (b12)	0,75	Dry vit 0,1 % ws	0,75
Biotina	75	Biotina 1% trituração	7,5
Cálcio	60	Carbonato de cálcio dccc90l	166,53
Magnésio	25	Óxido de magnésio	41,45

Comprimido orodispersível		Peso do comprimido mg	
Ingredientes ativos	Quantidade baseada no ingrediente ativo [mg]	Forma do ingrediente ativo	Quantidade da forma do ingrediente ativo [mg]
Fósforo			
Ferro	4	Ferro carbonila	8,8
Zinco	3,75	Citrato triidrato de zinco	12,02
Iodo	37,5	Iodeto de potássio	0,75
Selênio	25	Selenato anidro de sódio 1% trituração	2,5
Cobre	0,45	Citrato de cobre 2,5 h ₂ O	1,28
Manganês	0,9	Sulfato monohidrato de manganês	2,77
Molibdênio	22,5	Molibdato diidrato de sódio	2,25
Cromo	12,5	Cloreto hexahidrato crômico 1% trituração	1,25
<u>Pharmaburst C1</u>			Qs 1 comprimido
Ácido cítrico anidro			16
Estearato de magnésio			25
Bicarbonato de sódio			20
Aroma de abacaxi			3

Comprimido orodispersível		Peso do comprimido mg	
Ingredientes ativos	Quantidade baseada no ingrediente ativo [mg]	Forma do ingrediente ativo	Quantidade da forma do ingrediente ativo [mg]
Aroma de maracujá			3
Aspartame			13
Óxido de ferro			2,5

EXEMPLO 6

Comprimido orodispersível		Peso do comprimido mg	
Ingredientes ativos	Quantidade baseada no ingrediente ativo [mg]	Forma do ingrediente ativo	Quantidade da forma do ingrediente ativo [mg]
Vit A	400	Vitamina A palmitato 100000 iu/g	13,3
Vit C	30	Ácido ascórbico	30
Vit D3	2,5	Colecalciferol 100000 iu/g	0,8
Vit E	5	Acetato de tocoferol 50% cws/s	14
Tiamina (b1)	1,05	Nitrato de tiamina 33% rocoat	3,9
Riboflavina	1,2	Riboflavina 33% rocoat	3,6
Nicotinamida (pp)	13,5	Nicotinamida	13,5
Ácido pantotênico (b5)	3	Pantotenato de cálcio	3,26
Piridoxina (b6)	1,5	Cloridrato de piridoxina	5,46

Comprimido orodispersível		Peso do comprimido mg	
Ingredientes ativos	Quantidade baseada no ingrediente ativo [mg]	Forma do ingrediente ativo	Quantidade da forma do ingrediente ativo [mg]
		33% rocoat	
Ácido fólico	150	Ácido fólico 10% trituração	1,5
Cianocobalamina (b12)	0,75	Dry vit 0,1 % ws	0,75
Biotina	75	Biotina 1% trituração	7,5
Cálcio	60	Carbonato de cálcio dccc90l	166,53
Magnésio	25	Óxido de magnésio	41,45
Ferro	4	Fumarato de ferro 60% descote	20,28
Zinco	3,75	Citrato triidrato de zinco	12,02
Iodo	37,5	Iodeto de potássio	0,75
Selênio	25	Selenato anidro de sódio 1% trituração	2,5
Cobre	0,45	Citrato de cobre 2,5 h ₂ O	1,28
Manganês	0,9	Sulfato monohidrato de manganês	2,77
Molibdênio	22,5	Molibdato diidrato de sódio	2,25
Cromo	12,5	Cloreto hexaidrato crômico 1% trituração	1,25
Pharmaburst C1			Qs 1 comprimido
Ácido cítrico anidro			16
Estearato de magnésio			25

Comprimido orodispersível		Peso do comprimido mg	
Ingredientes ativos	Quantidade baseada no ingrediente ativo [mg]	Forma do ingrediente ativo	Quantidade da forma do ingrediente ativo [mg]
Bicarbonato de sódio			20
Aroma de abacaxi			3
Aroma de maracujá			3
Aspartame			13
Óxido de ferro			2,5

EXEMPLO 7**(PROCESSO DE PRODUÇÃO PARA OS EXEMPLOS 3 E 4)****MISTURA DE VITAMINAS:**

- Em um tambor são misturados cloreto diidratado do ester monofosfórico de tiamina ácida, fosfato de sódio riboflavina, cloridrato de piridoxina, cloreto de sódio e sorbitol (em parte) para a pré-mistura 1. No tanque do misturador são introduzidos e misturados os ingredientes a seguir: pré-mistura 1, ácido ascórbico, vitamina A palmitato, pó de vitamina E, nicotinamida, betatab 10% E, pantotenato de cálcio, aroma de laranja, aroma de maracujá, carbonato de sódio anidro, adoçante de potássio, aspartame, poli-
 10 vinil pirrolidona, sorbitol (parte remanescente), betanina.

GRÂNULO MINERAL:

- Os ingredientes a seguir são misturados: citrato de cobre 2,5 H₂O, citrato triidrato de zinco, uma fonte de ferro, sulfato monohidrato de manganês, carbonato de cálcio, maltitol, fosfato de cálcio hidrogênio anidro (parte remanescente), glicerofosfato de cálcio, fosfato triidrato de cálcio hidrogênio, bicarbonato de sódio e cloreto de potássio. Posteriormente a mistura é granulada pela pulverização de uma solução aglutinante feita de água purificada, molibdato diidrato de sódio, selenato anidro de sódio, iodeto de
 15 potássio, etanol, ésteres de sacarose de ácidos graxos, poli vinil pirrolidona
 20

K90 e cloreto hexaidrato crômico. O grânulo é secado, resfriado e peneirado.

MISTURA FINAL:

Em um tambor são misturados ácido fólico, biotina, vitamina B12, vitamina K1, vitamina D3 e sorbitol (= pré-mistura 2). No tanque do misturador basculante o grânulo mineral, a mistura de vitaminas, a pré-mistura 2, e o ácido cítrico anidro são misturados para a mistura final.

COMPRESSÃO:

A mistura final homogênea é comprimida para comprimidos em uma prensa giratória de comprimidos.

10 EXEMPLO 8: PROCESSO DE PRODUÇÃO PARA COMPRIMIDOS COMESTÍVEIS

PRÉ-MISTURA:

Em um tambor, vitamina D3 seca, mononitrato de tiamina, riboflavina, cloridrato de piridoxina, ácido fólico 1, vitamina B12, pantotenato de cálcio, biotina, citrato de cobre 2,5 H₂O, sulfato monoidrato de manganês, iodo, selênio, cromo, molibdênio, aroma de laranja, aroma de maracujá, óxido de ferro amarelo, aspartame, sucralose NF quebrado em partículas, perlitol SD 200 são misturados por 15 minutos.

MISTURA FINAL:

20 Posteriormente a pré-mistura, vitamina A palmitato, nicotinamida, vitamina E seca, ácido ascórbico, carbonato de cálcio, óxido de magnésio pesado, fonte de ferro, citrato de zinco 3 H₂O, ácido cítrico anidro, xilitol, talco, perlitol SD 200 e sorbitol são misturados por 20 minutos. Estearato de magnésio é adicionado e a mistura é novamente misturada por 5 minutos adicionais.

COMPRESSÃO:

A mistura final homogênea é prensada em comprimidos em uma prensa giratória de comprimidos.

30 EXEMPLO 9: PROCESSO DE PRODUÇÃO PARA COMPRIMIDOS ORODISPERSÍVEIS

PRÉ-MISTURA:

Em um tambor, vitamina D3 seca, mononitrato de tiamina, ribo-

flavina, cloridrato de piridoxina, ácido fólico, vitamina B12, pantotenato de cálcio, biotina, citrato de cobre 2,5 H₂O, sulfato monohidrato de manganês, iodo, selênio, cromo, molibdênio, aroma de abacaxi, aroma de maracujá, óxido amarelo de ferro, aspartame e pharmaburst C1 são misturados por 15 minutos.

MISTURA FINAL:

A pré-mistura, vitamina A palmitato, nicotinamida, vitamina E seca, ácido ascórbico, carbonato de cálcio, óxido de magnésio pesado, fonte de ferro, citrato de zinco 3 H₂O, ácido cítrico anidro, bicarbonato de sódio hidrogênio e pharmaburst C1 são misturados por 20 minutos. Posteriormente é adicionado estearato de magnésio e é novamente misturado por 5 minutos adicionais.

COMPRESSÃO:

A mistura homogênea final é comprimida em comprimidos em uma prensa giratória de comprimidos.

EXEMPLO 10: COMPRIMIDOS PARA CRIANÇAS

melhor gosto	peso do comprimido 1230 mg	na forma de	
reivindicação	quantitativa	qualitativa	quantitativa
Vit A	1000	vitamina A palmitato	10
Vit C	22,5	extrato de acerola enriquecido com 25% de vitamina C	90
Vit D3	2,5 µg	Colecalciferol 100000 IU/g	0,8
Vit E	6	acetato de tocoferol 50% CWS/F	17,9
Tiamina (B1)	0,45	nitrato de tiamina 33% rocoat	1,60
Riboflavina (B2)	0,45	Riboflavina 33% rocoat	1,27
Nicotinamida (PP)	6	Nicotinamida	6
ácido pantotênico (B5)	2	pantotenato de cálcio	2,17
Piridoxina (B6)	0,45	cloridrato de piridoxina 33% rocoat	1,61
ácido fólico	75 µg	Ácido fólico 10% trituração	0,75

melhor gosto	peso do comprimido 1230 mg	na forma de	
reivindicação	quantitativa	qualitativa	quantitativa
Cianocobalamina (B12)	1µg	Dry vit B12 0,1% WS	1
biotina	10 µg	Biotina 1% trituração	1
colina	25	bitartarato de colina	60,75
cálcio	120	carbonato de cálcio DCCS90L	335,30
magnésio	25	óxido de magnésio	42,89
ferro	6	fumarato ferroso 60% descote	32,41
zinco	4	citrato triidrato de zinco	12,62
iodo	60 µg	iodeto de potássio 5% trituração	1,137
selênio	12,5 µg	selenato anidro de sódio 1% trituração	1,16
cobre	0,40	citrato de cobre 2,5 H ₂ O	1,23
manganês	1	sulfato monohidrato de manganês	3,09
cromo	12,5 µg	cloreto hexaidrato crômico	1,22
manitol			Ca. 200
ácido cítrico anidro			20
talco			50
estearato de magnésio			10
xilitol			75
sorbitol			Ca.200
aroma de cereja			3
aroma de romã			3
aspartame			3
sucralose			0,8
óxido de ferro			2,5

EXEMPLO 11

Comprimido efervescente		Peso do comprimido	
Ingredientes ativos	Quantidade baseada no ingrediente ativo	Forma do ingrediente ativo	Quantidade da forma do ingrediente ativo

Comprimido efervescente		Peso do comprimido	
Ingredientes ativos	Quantidade baseada no ingrediente ativo	Forma do ingrediente ativo	Quantidade da forma do ingrediente ativo
Vitamina A como retinol	(2667,7 iu) 800µg	Vitamina a palmitato 100000 iu/g	(2266,7 iu) 22,67 mg
		Beta caroteno como betatab	(400 iu) 7,20mg
Vitamina D3	(200 iu) 5µg	Colecalciferol concentrado (em forma de pó dissipável em água) 100000 iu/g	2,0 mg
Vitamina E	10 mg	Concentrado de d-alfa-tocoferol (na forma de pó) 50 %	29,80 ,g
Vitamina K	0,03 mg	Vitamina k1 5% sd	0,60 mg
Vitamina B1	4,20 mg	Cloreto diidrato de éster ácido monofosfórico de tiamina	6,59 mg
Vitamina B2	4,80 mg	Fosfato de riboflavina 5' de sódio	6,56 mg
Niacina	54,0 mg	Nicotinamida	54,0
Ácido pantotênico	18,0 mg	Pantotenato de cálcio d	19,57 mg
Vitamina B6	6,0 mg	Cloridrato de piridoxina	7,3 mg
Ácido fólico	0,60 mg	Ácido pteroilmonoglutâmico	0,60 mg
Vitamina B12	3,0µg	Pó de cianocobalamina 0,1% solúvel em água	3,0 mg
Biotina	30 µg	D-biotina	30 µg
Vitamina C	180 mg	Pó fino de ácido ascórbico	180 mg
Cálcio	120 mg	Carbonato de cálcio	295,61 mg
		Veja pantotenato de cálcio	
Magnésio	80 mg	Carbonato de magnésio	163 mg
		Sulfato diidrato de magnésio	159 mg
Ferro	14 mg	Pirofosfato férrico	56 mg
Cobre	0,9 mg	Citrato de cobre	2,57 mg
Iodo	0,075 mg	Iodeto de potássio	0,098 mg

Comprimido efervescente		Peso do comprimido	
Ingredientes ativos	Quantidade baseada no ingrediente ativo	Forma do ingrediente ativo	Quantidade da forma do ingrediente ativo
Zinco	8 mg	Citrato triidrato de zinco	25,63 mg
Manganês	1,8 mg	Sulfato monohidrato de manganês	5,54 mg
Potássio	20,4 mg	Cloreto de potássio	38,96 mg
Selênio	50 µg	Selenato anidro de sódio	0,12 mg
Cromo	0,025 mg	Cloreto hexaidrato de cromo	0,128 mg
Molibdênio	0,045 mg	Molibdato diidrato de sódio	0,113 mg
Coenzima q10	3,0 mg	Coenzima q10 10%	30mg

OUTROS EXCIPIENTES PODEM SER ADICIONADOS AO EXEMPLO 11:

Excipientes	Quantidade [mg]
Manitol 100 mesh ²⁾	Qs
Manitol SD 200 ¹⁾	Qs
Sorbitol ¹⁾	Qs
ácido cítrico anidro	1800
carbonato de sódio hidrogênio	950
aroma de suco de laranja	77
carbonato de sódio	65
aroma de maracujá	30
Aspartam	35
<u>acesulfam</u> de potássio	20
poli vinil pirrolidona	7
betanina	5
éster sacarose de ácidos graxos	0,15

qs: quantum satis = quantidade a adicionar para alcançar o peso do comprimido.

¹⁾ Metade do Manitol SD 200 e metade do sorbitol são usados para se obter o peso teórico do comprimido de 4800 mg.

²⁾ A quantidade de manitol malha 100 é ajustada conforme os teores minerais no grânulo.

PROCESSO DE PRODUÇÃO PARA O EXEMPLO 11:

MISTURA DE VITAMINA:

Em um tambor são misturados vitamina D3 CWS, biotina, ácido fólico, vitamina B12 0,1% WS, vitamina K1 5% SD, coenzima Q10 10% CWS/S, molibdato diidrato de sódio, selenato anidro de sódio e manitol (uma parte) para a pré-mistura 1. No tanque do misturador são introduzidos e misturados os seguintes ingredientes: pré-mistura 1, vitamina A palmitato, nicotinamida, pantotenato de cálcio, pó de vitamina E, cloridrato de piridoxina, fosfato de sódio riboflavina, tiamina monofosfórica, betatab 10% E, poli vinil pirrolidona, betanina e manitol (uma parte).

GRÂNULO MINERAL:

São misturados os seguintes ingredientes: citrato de cobre 2,5 H₂O, citrato triidrato de zinco, fonte de ferro, sulfato monohidrato de manganês, carbonato de cálcio, carbonato de magnésio, sulfato diidrato de magnésio, bicarbonato de sódio, cloreto de potássio, ácido cítrico anidro e manitol (o restante). Posteriormente a mistura é granulada pulverizando-se uma solução aglutinante feita de etanol, ésteres sacarose de ácidos graxos, iodeto de potássio e cloreto hexaidrato de cromo. O grânulo é secado, resfriado e peneirado.

MISTURA FINAL:

No tanque do misturador basculante o grânulo mineral, a mistura de vitaminas, ácido ascórbico, bicarbonato de sódio, sorbitol, carbonato de sódio anidro, cloreto de sódio, aroma de laranja, aroma de maracujá, acesulfame de potássio, aspartame e manitol SD 200 são misturados até a mistura final.

COMPRESSÃO:

A mistura final homogênea é comprimida em comprimidos em uma prensa giratória de comprimidos.

RESULTADOS:

Exemplos 1 a 6, 10 e 11 não apresentam um gosto metálico ruim quando administrados oralmente.

O tempo de desintegração para os exemplos 5 e 6 (comprimidos orodispersíveis) é de 67 segundos. O tempo de desintegração pode ser medido pelos métodos padrão conhecidos da pessoa perita na técnica.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição oral compreendendo uma fonte de ferro, selecionada do grupo consistindo em polimaltose de ferro e ferro carbonila, e/ou citrato de cobre como fonte de cobre.
- 5 2. Composição de acordo com a reivindicação 1, sem gosto metálico.
3. Composição de acordo com a reivindicação 1 ou 2, onde o sal de cobre é um hemipentaidrato.
4. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações
- 10 1 a 3, onde a quantidade de fonte de ferro é de 1 a 60 mg com base no ferro.
5. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, onde a quantidade de citrato de cobre é de 0,1 a 2 mg, preferivelmente 0,3 a 1,1 mg com base no cobre.
6. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações
- 15 1 a 5 compreendendo pelo menos um outro mineral e/ou vitamina.
7. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6 compreendendo, em adição, fumarato de ferro 60% **Descote**.
8. Composição de acordo com a reivindicação 7 compreendendo citrato de cobre e fumarato de ferro 60% **Descote**.
- 20 9. Suplemento nutricional oral compreendendo uma composição como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8.
10. Suplemento nutricional oral de acordo com a reivindicação 9 que é um comprimido comestível, um comprimido orodispersível ou uma fórmula efervescente.
- 25 11. Suplemento nutricional oral de acordo com a reivindicação 10 que é um comprimido orodispersível que se desintegra rapidamente tendo um tempo de desintegração de menos de 100 segundos.
12. Processo para produção de um suplemento nutricional oral como definido na reivindicação 9 ou 11.
- 30 13. Uso de uma composição como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 10 para equilibrar o fornecimento de ferro a um paciente.

RESUMO

Patente de Invenção: "MISTURA DE SAIS DE FERRO E COBRE DISFARÇANDO GOSTO METÁLICO".

- 5 A presente invenção refere-se a uma nova composição oral sem gosto metálico compreendendo uma fonte de ferro e/ou uma fonte de cobre, seu processo de preparação e seu uso para equilibrar o fornecimento de ferro como suplemento nutricional.