



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO  
DIREZIONE GENERALE PER LA LOTTA ALLA CONTRAFFAZIONE  
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

DOMANDA NUMERO	102007901563918
Data Deposito	12/10/2007
Data Pubblicazione	12/04/2009

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

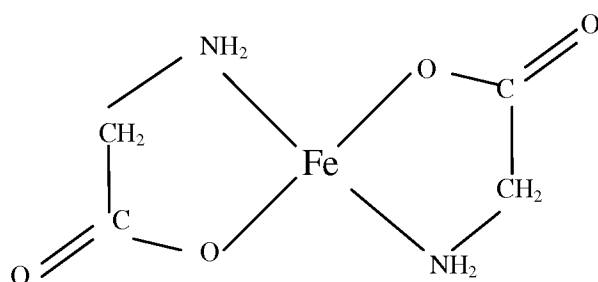
Titolo

FORMULAZIONI FARMACEUTICHE CONTENENTI FERRO BISGLICINATO CHELATO.

Descrizione della domanda di brevetto per invenzione industriale a nome  
BALDACCI Massimo, domiciliato a Lungarno Gambacorti 42 - 56125  
PISA (PI)

\*\*\*\*\*

Il ferro bisglicinato chelato ha la seguente formula di struttura



Questo composto, e la sua struttura, sono ben noti da tempo (Ashmed S.D. The chemistry of ferrous bis-glycinate chelate, *Arch. Latino Am. De Nutr.*, 2001, 51(1), 7-12; Atkins P.W., Berau J.A. 1992 *General Chemistry 2nd ed. Scientific American Books*, WH Freeman New York; Coplin et al. Tolerability of Iron: a comparison of bis-glycino iron II and ferrous sulphate, *Clinical Therapeutics*, vol. 13, n.5, 606-612, 1991).

Il ferro bisglicinato chelato è un complesso piuttosto solubile caratterizzato da un centro metallico, Fe (II), tetraordinato da due chelanti identici (glicina). Il legame dativo dell'atomo di azoto contribuisce a stabilizzare l'energia degli orbitali del centro metallico e la geometria del legante, attraverso la formazione di un anello a cinque atomi.

Questo composto è inoltre noto per la sua tollerabilità, sicurezza ed elevata biodisponibilità (Jeppsen R. B. Toxicology and safety of Ferrochel and

other iron amino acids chelates, *Arch. Latino Am. de Nutr.*, 2001, 51(1), 26-34; Opinion of the scientific Panel on Food additives, Flavouring Processing Aids and materials in contact with Food on a request from the Commission related to: Ferrous bisglycinate as a source of iron for use in the manufacturing of foods and in foods supplements, *EFSA Journal*, 2006, 299, 1-17).

I dati di letteratura evidenziano che tale complesso chelato presenta una maggiore biodisponibilità rispetto ai sali minerali di ferro, come ad esempio il solfato ferroso, in quanto viene assorbito tal quale a livello della mucosa intestinale e non subisce pertanto nessuna modifica chimica nell'apparato gastrointestinale (Pineda O. et al., Effectiveness of iron amino acids chelate on the treatment of iron deficiency anaemia in adolescents, *Journal of appl. Nutr.*, Vol. 46, Numbers 1-2, 1994; Pineda O., Effectiveness of treatment of iron deficiency anaemia in infants and young children with ferrous bisglycinate chelate, *Nutrition*, 17, 2001, 381-84).

La stabilità del legame, dimostrata dal fatto che il prodotto non si idrolizza ai diversi valori di pH del tratto gastrointestinale, ed il peso molecolare non elevato (204 g/mol) permettono il massimo assorbimento quando viene somministrato per via orale (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.*, 200, 13, 875-884).

Tale composto trova la sua maggiore applicazione come additivo alimentare, soprattutto negli alimenti come il latte ed i latticini che non

contengono ferro.

Tale composto risulta tuttavia avere un sapore assai sgradevole, proprio del complesso ferroso in esso contenuto e, più in generale, di tutti i prodotti contenenti ferro che, notoriamente, risultano quindi di non facile somministrazione.

Si è ora sorprendentemente trovato che l'aggiunta al ferro bisglicinato chelato di una particolare miscela di edulcoranti ed aromi in un rapporto predeterminato tra loro permette di ottenere una formulazione con migliorata palatabilità, eliminando il sapore sgradevole e rendendo quindi più semplice la somministrazione del composto.

In particolare, detta miscela è costituita da acesulfame K, sucralosio, sorbitolo e aroma di arancio o di limone.

Oggetto della presente invenzione sono pertanto formulazioni contenenti ferro bisglicinato chelato in associazione ad una miscela di acesulfame K, sucralosio, sorbitolo ed aroma, preferibilmente di arancio o limone, in cui detta miscela è in un rapporto di circa 1 : 0,30-0,50 : 0,12-0,24 : 3,0-3,4 in peso, rispettivamente.

Preferibilmente il suddetto rapporto è di circa 1:0,40:0,18:3,20 in peso.

Le formulazioni della presente invenzione possono inoltre contenere eccipienti e/o additivi fisiologicamente accettabili come, per esempio, acidificanti e/o conservanti (acido ascorbico, metil paraben).

Il ferro bisglicinato chelato è presente nelle formulazioni della presente invenzione in una quantità che varia preferibilmente da 60 a 400 mg/dose. Più preferibilmente il ferro bisglicinato chelato è presente in una quantità pari a 70 mg/dose o 210 mg/dose.

Il pH generato dalle formulazioni dell'invenzione disciolte in acqua è preferibilmente maggiore di 4, e più preferibilmente compreso tra 4.5 e 7.5. Il suddetto pH viene quindi generato disciogliendo una formulazione avente un contenuto di ferro bisglicinato chelato compreso tra 60 a 400 mg in 100-150 ml di acqua.

Le formulazioni della presente invenzione sono preferibilmente intese alla somministrazione orale e possono più preferibilmente essere in forma di compressa, capsula morbida o rigida, soluzione orale, sospensione orale, granulato, granulato effervescente o polvere orosolubile.

Ancora più preferibilmente detta compressa può essere compressa orosolubile, effervescente, masticabile o deglutibile.

Ulteriore oggetto della presente invenzione è l'utilizzo di una formulazione contenente ferro bisglicinato chelato in associazione ad una miscela di acesulfame K, sucralosio, sorbitolo ed aroma. preferibilmente di arancio o limone in polvere, in un rapporto di 1 : 0,30-0,50 : 0,12-0,24 : 3,0-3,4 in peso, rispettivamente, per la prevenzione e/o il trattamento di patologie dovute a carenza di ferro.

Gli esempi che seguono sono intesi a meglio comprendere la presente invenzione senza in alcun modo limitarla.

#### ESEMPI

##### **Esempio 1**

Formulazione di compressa effervescente:

*Principio attivo:* *mg/compressa*

Ferro bisglicinato chelato: 70 mg (corrispondenti a 14 mg di ferro)

*Edulcoranti:*

Acesulfame K:	25 mg
Sucralosio:	10 mg
Sorbitolo:	4,5 mg

*Aroma*

Aroma Arancio:	80 mg
----------------	-------

Il rapporto acesulfame K:sucralosio:sorbitolo:aroma della compressa effervescente dell'esempio 1 è 1:0,40:0,18:3,20.

Il pH della soluzione ricostituita disciogliendo la compressa effervescente dell'esempio 1 in 150 ml di acqua è 4,7.

**Esempio 2**

Formulazione di compressa deglutibile

*Principio attivo:* *mg/compressa*

Ferro bisglicinato chelato: 70 mg (corrispondenti a 14 mg di ferro)

Edulcoranti:

Acesulfame K:	10 mg
Sucralosio:	4 mg
Sorbitolo:	1,8 mg

Aroma

Aroma Limone in polvere:	32 mg
--------------------------	-------

Il rapporto acesulfame K:sucralosio:sorbitolo:aroma della compressa dell'esempio 2 è 1:0,40:0,18:3,20.

Il pH della soluzione ricostituita disciogliendo la compressa dell'esempio 2 in 50 ml di acqua è 7,0.

**Esempio 3**

Formulazione di granulato effervescente

*Principio attivo:* *mg/compressa*

Ferro bisglicinato chelato: 210 mg (corrispondenti a 42 mg di ferro)

*Edulcoranti:*

Acesulfame K: 25 mg

Sucralosio: 10 mg

Sorbitolo: 4,5 mg

Aroma

Aroma Arancio : 80 mg

Il rapporto acesulfame K:sucralosio:sorbitolo:aroma del granulato effervescente dell'esempio 3 è 1:0,40:0,18:3,20.

Il pH della soluzione ricostituita disciogliendo il granulato effervescente dell'esempio 3 in 150 ml di acqua è 4,7.

#### **Esempio 4**

Formulazione di soluzione/sospensione orale

*Principio attivo:* *mg/compressa*

Ferro bisglicinato chelato: 210 mg (corrispondenti a 42 mg di ferro)

*Edulcoranti:*

Acesulfame K: 25 mg

Sucralosio: 10 mg

Sorbitolo: 4,5 mg

Aroma

Aroma Arancio 80 mg

Il rapporto acesulfame K:sucralosio:sorbitolo:aroma della sospensione orale dell'esempio 4 è 1:0,40:0,18:3,20.

Il pH della soluzione sospensione orale (tal quale) è 5,5.

## PARTE SPERIMENTALE

Sono state preparate tre diverse preparazioni di granulato effervescente, ciascuna contenente la medesima dose di principio attivo (70 mg di ferro bisglicinato) e diversi quantitativi di aromi ed edulcoranti. Le tre preparazioni sono riassunte in tabella sotto. La preparazione numero 2 è quella con edulcoranti ed aromi nei rapporti ottimali da noi determinati (ed è quella da noi rivendicata).

COMPONENTE	PREPARAZIONE 1	PREPARAZIONE 2	PREPARAZIONE 3
Acesulfame K:	15 mg	25 mg	35 mg
Sucralosio:	5 mg	10 mg	15 mg
Sorbitolo:	2 mg	4,5 mg	8 mg

Le tre preparazioni sono state sottoposte per l'assaggio a tre diversi soggetti, ai quali è stato chiesto di fornire un giudizio sulla palatabilità, espresso in forma numerica, secondo la tabella sotto.

GIUDIZIO	PALATABILITA'
1	Non accettabile
2	Discreta
3	Buona
4	Ottima

I giudizi espressi dai tre soggetti sono riassunti nella tabella successiva,



assieme ai valori medi calcolati

SOGGETTO	PREPARAZIONE	PREPARAZIONE	PREPARAZIONE
	1	2	3
A	1	3	2
B	2	4	2
C	2	4	2
MEDIA	1,7	3,7	2

I risultati indicano che la formulazione migliore è quella della preparazione  
2.

### RIVENDICAZIONI

1. Formulazione farmaceutica contenente ferro bisglicinato chelato in associazione ad una miscela di acesulfame K, sucralosio, sorbitolo ed aroma in cui i composti di detta miscela sono in un rapporto di circa 1 : 0,30-0,50 : 0,12-0,24 : 3,0-3,4 in peso, rispettivamente.
2. Formulazione secondo la rivendicazione 1 in cui detto rapporto è di circa 1 : 0,40 : 0,18 : 3,20 in peso.
3. Formulazione secondo la rivendicazione 1 in cui il ferro bisglicinato chelato è presente in una quantità che varia da 60 a 400 mg/dose.
4. Formulazione secondo la rivendicazione 3 in cui il ferro bisglicinato chelato è presente in una quantità pari a 70 mg/dose.
4. Formulazione secondo la rivendicazione 3 in cui il ferro bisglicinato chelato è presente in una quantità pari a 210 mg/dose.
- 4 Formulazione secondo la rivendicazione 1 in cui un dosaggio di detta formulazione contenente da 60 a 400 mg di ferro bisglicinato chelato disciolto in 100-150 ml acqua genera un pH maggiore di 4.
5. Formulazione secondo la rivendicazione 4 in cui detto pH è compreso tra 4,5 e 7,5.
6. Formulazione secondo la rivendicazione 1 in cui detto aroma è preferibilmente selezionato tra aroma di arancio e limone in polvere.
7. Formulazione secondo una delle rivendicazioni precedenti in forma di compressa, capsula morbida o rigida, soluzione orale, sospensione orale, granulato, granulato effervescente o polvere orosolubile.
8. Formulazione secondo la rivendicazione 7 in cui detta compressa è compressa orosolubile, masticabile, effervescente o deglutibile.

9. Formulazione secondo una delle rivendicazioni precedenti ulteriormente contenente eccipienti e/o additivi fisiologicamente accettabili.
10. Uso della formulazione secondo le rivendicazioni 1-9 per la prevenzione e/o il trattamento di patologie dovute a carenza di ferro.

Il Mandatario

Dr.ssa Luisa Bartorelli

Della Dragotti & Associati Srl

(Iscr. Albo No. 1210 B)

LB/ac