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

(21) **PI0900915-9 A2**

(22) Data de Depósito: 08/04/2009
(43) Data da Publicação: 28/12/2010
(RPI 2086)

(51) Int.Cl.:
C07C 229/76
A61P 7/00
A61K 9/00

(54) Título: **FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DA FORMULAÇÃO**

(73) Titular(es): Massimo Baldacci

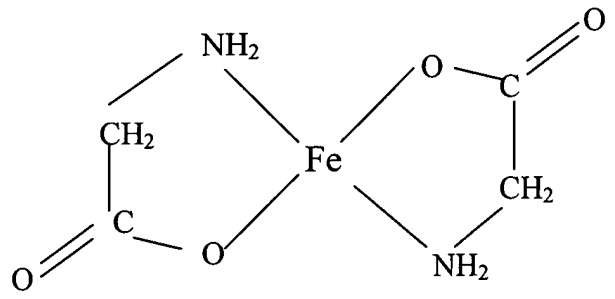
(72) Inventor(es): Massimo Baldacci

(57) Resumo: FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DA FORMULAÇÃO. A presente invenção refere-se a formulações farmacêuticas contendo quelato bisglicinato ferroso em associação com uma mistura de adoçantes com palatabilidade melhorada. A presente invenção também se refere ao uso das referidas formulações na prevenção e/ou tratamento de patologias devidas à deficiência de ferro.

PI0900915-9

"FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DA FORMULAÇÃO"

Quelato bisglicinato ferroso possui a seguinte fórmula estrutural



Este composto, e sua estrutura, são conhecidos há algum tempo (Ashmed S.D. The chemistry of ferrous bis-glycinate chelate (A química de quelato bis-glicinato ferroso), *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 (Tolerabilidade de ferro : uma comparação de bis-glicino ferro II e sulfato ferroso), *Clinical Therapeutics, vol 13, n.5, 606-612, 1991*).

Quelato bisglicinato ferroso é um composto bastante solúvel caracterizado por um centro metálico, Fe(II), tetracoordenado por dois queladores idênticos (glicina). A ligação dativa do átomo de nitrogênio contribui para estabilizar a energia dos orbitais de elétron do centro metálico e a geometria do ligante, através da 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 aminoacids chelates (Toxicologia e segurança de ferroquel (ferro aminoácido quelato) e outros quelatos de aminoácidos de ferro), *Arch. Latino Am. De Nutr., 2001, 51(1), 26-34*; Opinion of the scientific panel on Food additives, Flavourings, 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 (Opinião do painel científico de aditivos para alimentos, flavorizantes, auxiliares de processamento e materiais em contato com alimentos, a pedido da Comissão com relação a : bisglicinato ferroso como fonte de ferro para uso na fabricação de alimentos e suplementos de alimentos), EFSA (European Food Safety Authority) Journal, 2006, 299, 1-17).

A literatura ressalta que esse complexo quelato tem maior biodisponibilidade do que sais minerais de ferro, como, por exemplo, sulfato ferroso, já que é absorvido como tal na mucosa do intestino e, assim, não sofre qualquer alteração química no trato gastrointestinal (Pineda O. et al., Effectiveness of iron amino acids chelate on the treatment of iron deficiency anaemia in adolescents (Eficácia de quelato de aminoácidos de ferro no tratamento de anemia por deficiência de ferro em adolescentes), *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 bis-glycinate chelate (Eficácia de tratamento de anemia por deficiência de ferro em crianças e bebês com quelato de bis-glicinato ferroso), *Nutrition, 17, 2001, 381-384*).

A estabilidade da ligação, demonstrada pelo fato que o produto não se hidrolisa em diferentes valores de pH do trato gastrointestinal, e o baixo peso molecular (204 g/mol) permitem absorção máxima quando da administração oral (DeWayne H.A., The absorbtion and metabolism of iron amino acid chelate (A absorção e metabolismo de quelato de aminoácido de ferro), *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 (comparação das taxas de degradação vitamínica quando da mistura com sulfatos metálicos ou quelatos de aminoácidos metálicos), *J. Food Comp. Anal., 200,*

13, 875-884).

Esse composto tem sua aplicação mais comum como aditivo de alimento, acima de tudo em alimentos como leite e laticínios que não contêm ferro.

Esse composto, no entanto, possui um gosto bastante desagradável, característico do complexo de ferro contido no mesmo e, mais geralmente, de todos os produtos que contêm ferro, que notoriamente são, assim, difíceis de administrar.

Foi, surpreendentemente, verificado, agora, que a adição ao quelato bisglicinato ferroso de uma mistura particular de adoçantes e flavorizantes, em uma certa razão, permite a obtenção de uma formulação com palatabilidade melhorada, eliminando o gosto desagradável e tornando, assim, mais fácil administrar o composto.

Em particular, a referida mistura consiste de acetossulfame K, sucralose, sorbitol e flavorizante de laranja ou limão.

O objetivo da presente invenção é, assim, formulações contendo quelato bisglicinato ferroso em associação com uma mistura de acessulfame K, sucralose, sorbitol e flavorizante, preferivelmente laranja ou limão, em que a referida mistura está em uma razão de cerca de 1 : 0,30 – 0,50 : 0,12 – 0,24 : 3,0 – 3,4 em peso, respectivamente.

Preferivelmente, a razão acima mencionada é de cerca de 1 : 0,40 : 0,18 : 3,20 em peso.

As formulações da presente invenção podem, também, conter excipientes e/ou aditivos fisiologicamente aceitáveis como, por exemplo, acidificantes e/ou conservantes (ácido ascórbico, metil parabeno).

O quelato bisglicinato ferroso está presente nas formulações da presente invenção em um montante que varia preferivelmente de 60 a 400 mg/dose. Mais preferivelmente, o quelato bisglicinato ferroso está presente em um montante igual a 70 mg/dose ou 210 mg/dose.

O pH gerado pelas formulações da invenção dissolvidas em água fica preferivelmente acima de 4, e mais preferivelmente entre 4,5 e 7,5.

O pH acima mencionado é assim gerado dissolvendo uma formulação tendo um teor de quelato bisglicinato ferroso 6 a 400 mg em 100 – 150 ml de água.

As formulações da presente invenção são preferivelmente projetadas para administração oral e podem mais preferivelmente estar na forma de um comprimido, cápsula mole ou dura, solução oral, suspensão oral, grânulos, grânulos efervescentes ou pó que se dissolve na boca.

Ainda mais preferivelmente, o referido comprimido pode ser um comprimido que se dissolve na boca, comprimido mastigável, efervescente ou engolível.

Um outro objetivo da presente invenção é o uso de uma formulação contendo quelato bisglicinato ferroso em associação com uma mistura de acessulfame K, sucralose, sorbitol e flavorizante, preferivelmente laranja ou limão em pó, em uma razão de 1 : 0,30-0,50 : 0,12 – 0,24 : 3,0 – 3,4 em peso, respectivamente, para a prevenção e/ou tratamento de patologias devidas à deficiência de ferro.

Os seguintes exemplos pretendem tornar mais fácil a compreensão da presente invenção sem, no entanto limitá-la de qualquer maneira.

Exemplos

Exemplo 1

Formulação de um comprimido efervescente :

Ingrediente ativo *mg/comprimido*

Quelato bisglicinato ferroso 70 mg (correspondentes a 14 mg de ferro)

Adoçantes :

Acessulfame K	25 mg
Sucralose	10 mg
Sorbitol	4,5 mg
Flavorizante	
Flavorizante de laranja	80 mg

Razão de acessulfame K : sucralose : sorbitol : flavorizante do comprimido efervescente do exemplo 1 é 1 : 0,40 : 0,18 : 3,20.

O pH da solução obtida por dissolução do comprimido efervescente do exemplo 1 em 150 ml de água é de 4,7.

Exemplo 2

Formulação de um comprimido engolível :

Ingrediente ativo	*mg/comprimido*
Quelato bisglicinato ferroso	70 mg (correspondentes a 14 mg de ferro)
Adoçantes :	
Acessulfame K	10 mg
Sucralose	4 mg
Sorbitol	1,8 mg
Flavorizante	
Flavorizante de limão em pó	32 mg

Razão de acessulfame K : sucralose : sorbitol : flavorizante do comprimido efervescente do exemplo 2 é 1 : 0,40 : 0,18 : 3,20.

O pH da solução obtida por dissolução do comprimido efervescente do exemplo 2 em 50 ml de água é de 7,0.

Exemplo 3

Formulação de grânulos efervescentes :

Ingrediente ativo	*mg/comprimido*
Quelato bisglicinato ferroso	210 mg (correspondentes a 42 mg de ferro)

Adoçantes :

Acessulfame K	25 mg
Sucralose	10 mg
Sorbitol	4,5 mg

Flavorizante

Flavorizante de laranja	80 mg

Razão de acessulfame K : sucralose : sorbitol : flavorizante dos grânulos efervescentes do exemplo 3 é 1 : 0,40 : 0,18 : 3,20.

O pH da solução obtida por dissolução dos grânulos efervescentes do exemplo 3 em 150 ml de água é de 4,7.

Exemplo 4

Formulação de solução/suspensão oral :

Ingrediente ativo	*mg/comprimido*
Quelato bisglicinato ferroso	210 mg (correspondentes a 42 mg de ferro)

Adoçantes :

Acessulfame K	25 mg
Sucralose	10 mg
Sorbitol	4,5 mg

Flavorizante

Flavorizante de laranja	80 mg

Razão de acessulfame K : sucralose : sorbitol : flavorizante da suspensão oral do exemplo 4 é 1 : 0,40 : 0,18 : 3,20.

O pH da solução /suspensão oral (como tal) é de 5,5.

PARTE EXPERIMENTAL :

Três diferentes preparações de grânulos efervescentes foram preparadas, cada uma contendo a mesma dose de ingrediente ativo (70 mg de bisglicinato ferroso) e diferentes montantes de flavorizantes e adoçantes. As três preparações são resumidas na tabela abaixo. A preparação número 2 é

aquela com adoçantes e flavorizantes nas razões ótimas determinadas por nós (e é aquela reivindicada por nós).

Componente	Preparação 1	Preparação 2	Preparação 3
Acessulfame K	15 mg	25 mg	35 mg
Sucralose	5 mg	10 mg	15 mg
Sorbitol	2 mg	4,5 mg	8 mg

As três preparações foram provadas por três pessoas diferentes, a quem foi solicitado julgar a palatabilidade, expressa em forma numérica, de acordo com a tabela abaixo.

Julgamento	palatabilidade
1	inaceitável
2	razoável
3	boa
4	excelente

Os julgamentos expressos pelos três indivíduos são resumidos na seguinte tabela, junto com os valores médios calculados.

Indivíduo	preparação 1	preparação 2	preparação 3
A	1	3	2
B	2	4	2
C	2	4	2
Média	1,7	3,7	2

Os resultados indicam que a melhor formulação é a preparação 2.

REIVINDICAÇÕES

1. Formulação farmacêutica, caracterizada pelo fato de conter quelato bisglicinato ferroso em associação com uma mistura de acessulfame K, sucralose, sorbitol e flavorizante, em que os compostos da referida mistura estão em uma razão de cerca de 1 : 0,30 – 0,50 ; 0,12 – 0,24 : 3,0 – 3,4 em peso, respectivamente.

2. Formulação de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato que a referida razão é de cerca de 1 : 0,40 : 0,18 : 3,20 em peso.

3. Formulação de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato que o quelato bisglicinato ferroso está presente em um montante que varia de 60 a 400 mg/dose.

4. Formulação de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato que o quelato bisglicinato ferroso está presente em um montante igual a 70 mg/dose.

5. Formulação de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato que o quelato bisglicinato ferroso está presente em um montante igual a 210 mg/dose.

6. Formulação de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato que a dose da referida formulação contendo de 60 a 400 mg de quelato bisglicinato ferroso dissolvidos em 100 – 150 ml de água gera um pH acima de 4.

7. Formulação de acordo com a reivindicação 4,caracterizada pelo fato que o referido pH fica entre 4,5 e 7,5.

8. Formulação de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato que o referido flavorizante é preferivelmente selecionado entre flavorizantes em pó de laranja e limão.

9. Formulação de acordo com uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de ser na forma de um comprimido, cápsula mole ou dura, solução oral, suspensão oral, grânulos, grânulos

efervescentes, ou pó que dissolve na boca.

10. Formulação de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato que o referido comprimido é um comprimido que dissolve na boca, mastigável, efervescente ou engolível.

11. Formulação de acordo com uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de conter também excipientes e/ou aditivos fisiologicamente aceitáveis.

12. Uso da formulação como definida em uma das reivindicações 1 – 9, caracterizado pelo fato de ser para prevenção e/ou tratamento de patologias devidas à deficiência de ferro.

PI 0900915-9

RESUMO

"FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DA FORMULAÇÃO"

A presente invenção refere-se a formulações farmacêuticas contendo quelato bisglicinato ferroso em associação com uma mistura de adoçantes com palatabilidade melhorada.

A presente invenção também se refere ao uso das referidas formulações na prevenção e/ou tratamento de patologias devidas à deficiência de ferro.