

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 956 286**

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 31/375 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 33/26 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.03.2019** **E 19386016 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.08.2023** **EP 3556351**

54 Título: **Una composición farmacéutica para aumentar los niveles de hierro en sangre, que comprende hierro (III)-polimaltosa y otra sustancia activa, adecuada para la absorción de hierro, seleccionada entre pentahidrato de folinato de calcio, vitamina C o una combinación de ambos**

30 Prioridad:

16.04.2018 GR 20180100160

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

18.12.2023

73 Titular/es:

TSETI, IOULIA (100.0%)
13 Pavlou Mela Street
145 61 Kifissia Attica, GR

72 Inventor/es:

TSETI, IOULIA

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 956 286 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).

DESCRIPCIÓN

Una composición farmacéutica para aumentar los niveles de hierro en sangre, que comprende hierro (III)-polimaltosa y otra sustancia activa, adecuada para la absorción de hierro, seleccionada entre pentahidrato de folinato de calcio, vitamina C o una combinación de ambos

5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica adecuada para aumentar los niveles de hierro en sangre, que comprende como ingredientes activos hierro (III)-polimaltosa, pentahidrato de folinato de calcio y vitamina C, caracterizada además porque los ingredientes activos se almacenan por separado en un dispositivo adecuado, compuesto por un frasco cilíndrico y un tapón de almacenamiento con cierre, separados de forma sellada. Hierro (III)-
10 polimaltosa se almacena como una solución oral en el frasco cilíndrico del dispositivo y el pentahidrato de folinato de calcio y la vitamina C se almacenan en forma sólida en el tapón de almacenamiento con cierre del dispositivo. Las sustancias activas que se mantienen en forma sólida en el tapón de almacenamiento con cierre se mezclan con la solución oral de hierro (III)-polimaltosa almacenada en el frasco cilíndrico justo antes de su uso, dando como resultado así una solución oral de dosis única, adecuada para aumentar los niveles de hierro en sangre.

15 Hierro (III)-polimaltosa es un complejo soluble en agua de hierro trivalente con un polisacárido, que es útil en el tratamiento de la deficiencia de hierro en el cuerpo humano. El hierro es esencial en la formación de hemoglobina, la principal proteína que es responsable del transporte de oxígeno desde los pulmones a todos los tejidos del cuerpo. Hierro-polimaltosa se considera ventajoso en comparación con las composiciones de hierro correspondientes debido a que es neutro y no libera radicales libres que son responsables de diversas reacciones tóxicas en el cuerpo. Además, hierro (III)-polimaltosa presenta una alta biodisponibilidad debido a su baja interacción con alimentos y otros
20 medicamentos. La mayor biodisponibilidad garantiza una síntesis más rápida de hemoglobina y mioglobina en el cuerpo humano. Además, hierro (III)-polimaltosa es más estable desde el punto de vista químico en comparación con las sales de hierro (II) ampliamente usadas que participan en reacciones de oxidación. Finalmente, hierro (III)-polimaltosa forma soluciones acuosas estables a lo largo de un amplio intervalo de valores de pH, permitiendo así un fácil manejo durante la preparación de formulaciones farmacéuticas y, además, simplifica su administración directa como solución oral. Esta es una clara ventaja, especialmente para las personas que no pueden consumir comprimidos o soluciones orales procedentes de comprimidos efervescentes.

El pentahidrato de folinato de calcio pertenece a la familia de la vitamina B. El folinato de calcio se usa para prevenir los efectos secundarios de ciertos fármacos, también llamados antagonistas del ácido fólico, que se usan en la quimioterapia. Además, el folinato de calcio se usa ampliamente en la anemia provocada durante el embarazo y la lactancia o por enfermedades hepáticas o una nutrición inadecuada. El folinato de calcio se disuelve completamente en soluciones acuosas y se absorbe en el duodeno, la parte proximal del intestino delgado donde se convierte en ácido folínico, que es la forma biológicamente activa del ácido fólico. La vitamina C (ácido ascórbico) presenta una actividad antioxidante y protege al cuerpo humano de la formación y la actividad de radicales libres. Adicionalmente, la vitamina C contribuye a la producción de hemoglobina y ayuda en la absorción del hierro de los alimentos. La
35 vitamina C es soluble en agua, pero es inestable después de un almacenamiento prolongado en soluciones acuosas debido a reacciones de oxidación, y también es sensible a la luz y la temperatura.

El documento EP1790356 describe composiciones para el uso en el tratamiento de deficiencias de hierro que comprenden la combinación de complejo de hierro (III)-polimaltosa y vitamina C.

40 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica adecuada para aumentar los niveles de hierro en sangre, en forma de solución oral de dosis única, que se constituye en una sola etapa justo antes de su uso, a partir de la adición de una preparación sólida que comprende pentahidrato de folinato de calcio y vitamina C a una solución de hierro (III)-polimaltosa. El pentahidrato de folinato de calcio y la vitamina C se mantienen por separado, de forma sellada, en forma sólida, en un tapón de almacenamiento con cierre de un sistema "tapón de almacenamiento con cierre-frasco", de la solución oral de hierro (III)-polimaltosa, que se conserva en el frasco, dicha solución está estandarizada en 100 mg de hierro (III).

La composición farmacéutica de la presente invención viene a resolver el problema de la deficiencia de hierro ya sea en pacientes crónicos o en sujetos con deficiencia temporal de hierro, por ejemplo, mujeres embarazadas o lactantes, mediante la administración de una dosis fortificada de hierro trivalente (100 mg por unidad de dosificación). La composición farmacéutica está además enriquecida en sustancias activas que presentan un efecto beneficioso en la absorción del hierro. Una de estas sustancias es el pentahidrato de folinato de calcio, que actúa como precursor del ácido folínico y presenta un efecto beneficioso en la mujer durante el embarazo y la lactancia. Otra sustancia activa con un efecto similar es el ácido ascórbico con una actividad antioxidante bien establecida y una acción mejorada en la absorción de hierro.

55 En el estado de la técnica se han presentado diversos recipientes basados en el sistema "tapón de almacenamiento con cierre - frasco", destinados a almacenar sustancias activas por separado. En concreto, en el espacio hueco del tapón de almacenamiento con cierre se almacena una sustancia activa en forma sólida de forma sellada frente a otra sustancia activa que se mantiene en el frasco como una solución, dicho frasco que está sellado con este tapón de almacenamiento con cierre. Este sistema "tapón de almacenamiento con cierre - frasco" permite la mezcla de las sustancias activas justo antes de su uso. Sin embargo, ninguno de los documentos de la técnica anterior menciona el

uso de estos recipientes para el almacenamiento de los ingredientes activos y la preparación de la composición farmacéutica de la presente invención, donde el frasco contiene una solución oral de hierro (III)-polimaltosa estandarizada en 100 mg de hierro trivalente y el tapón de almacenamiento con cierre contiene una sustancia activa en forma sólida que ayuda a la absorción del hierro (III).

- 5 Un recipiente adecuado de este tipo basado en el sistema "tapón de almacenamiento con cierre - frasco", ya se describe en detalle en el documento EP 2 674 371 A1, incorporado en este documento mediante referencia en su totalidad. Las características y ventajas del sistema "tapón de almacenamiento con cierre - frasco", que es adecuado para la presente invención, se entenderán mejor con la lectura concienzuda de la siguiente descripción detallada, que es explicativa, con referencia a las figuras 1 y 2 adjuntas, donde:
- 10
- La Figura 1 ilustra una vista despiezada del conjunto formado por el frasco 2, el tapón 3 de almacenamiento y la cubierta 5 de cierre protectora para el tapón de almacenamiento;
 - La Figura 2 ilustra la disposición del tapón 3 de almacenamiento con cierre que se adapta al frasco 2. La Figura 2a ilustra una sección transversal externa del tapón de almacenamiento, mientras que la Figura 2b muestra una sección transversal interna de la disposición del tapón de almacenamiento.
- 15 En este ejemplo específico, el frasco 2 tiene una forma cilíndrica que termina en una rosca externa a la que se puede enroscar el tapón 3 de almacenamiento con cierre que se rosca en el interior. El tapón de almacenamiento con cierre comprende además una cubierta 5 protectora, que se ajusta fácilmente al tapón 3 de almacenamiento. Preferiblemente, la cubierta protectora tiene una forma similar a la forma del dispositivo sobre el que está montada.
- 20 En detalle, el tapón 3 de almacenamiento comprende un espacio hueco cilíndrico interno que, en combinación con la porción 31 superior externa, forma el depósito 4 interno, que está destinado a albergar la sustancia activa en forma sólida, que para la presente invención será pentahidrato de folinato de calcio y vitamina C, para mezclar con la sustancia activa en forma líquida, a saber, hierro (III)-polimaltosa estandarizado en 100 mg, contenida en el frasco 2. La base del depósito 4 tiene una membrana, que está soldada al borde 41, y tiene como objetivo el aislamiento del depósito 4 de la porción inferior del tapón 3 de almacenamiento, además del frasco 2, cuando el tapón 3 de almacenamiento se ajusta a la boca del frasco 2. El tapón 3 de almacenamiento comprende además medios de rotura para romper la membrana en la base del depósito 4, que se pueden activar manualmente aplicando presión en la parte superior de dicho tapón de almacenamiento. Dichos medios de rotura del depósito comprenden un pistón 33 cilíndrico, que puede deslizarse dentro del cuerpo cilíndrico hueco del depósito 4 y está provisto, en su parte inferior, de al menos una punta 331 de rotura.
- 25
- 30 El recipiente basado en el sistema "tapón de almacenamiento con cierre - frasco" funciona como se describe a continuación. Cuando es necesario mezclar las dos sustancias activas que permanecen separadas de forma sellada, basta con retirar la cubierta 5 protectora y aplicar una presión sobre el pistón 33 del tapón 3 de almacenamiento. Debido a esta presión, el pistón 33 se mueve hacia abajo hasta que la punta de rotura penetre en la membrana, haciendo así que la membrana se rompa casi por completo. De este modo, las primeras sustancias activas en forma
- 35 sólida contenidas en el depósito 4 caen por gravedad en el interior del frasco 2, entrando así en contacto con la segunda sustancia que está en forma líquida. A continuación, la cubierta 5 protectora se puede volver a enroscar sobre el tapón 3 de almacenamiento, de manera que se retiren los dos elementos (3 y 5) como una sola parte desde la boca del frasco 2 y se permita que el usuario final use el contenido del frasco 2.
- 40 El complejo de hierro (III)-polimaltosa usado en la composición farmacéutica de la presente invención se prepara siguiendo el procedimiento de fabricación del documento EP 3 197 444 A1 y presenta las características técnicas de la Tabla 1.

Tabla 1. Parámetros técnicos y límites de especificación del complejo de hierro (III)-polimaltosa.

Parámetros técnicos	Especificaciones
Color	Pardo - Rojo
Solubilidad	Soluble en agua
Pérdida por secado	< 8% p/p
pH solución 5 % p/v en Fe ³⁺	5,5 – 7,5
Hierro libre en solución de Fe ³⁺ $\sigma\epsilon$ al 5% p/v	< 0,05% p/p

Fe ³⁺ complejado en base seca	28,0 - 36,0% p/p
Polimaltosa total en base seca	25,0 - 50% p/p
Cloruros libres (como NaCl) en base seca	< 3%
TAMC	< 1000 ufc/g
TYMC	< 100 ufc/g
E. coli	Ausencia en 1,0 g

5 En una realización preferida, la cantidad de complejo de hierro (III)-polimaltosa en la composición farmacéutica de la presente invención está en el intervalo de 285 mg a 360 mg por unidad de dosificación y se ajusta en consecuencia para corresponder a 100 mg de hierro trivalente por unidad de dosificación de la composición farmacéutica. La solución de complejo de hierro (III)-polimaltosa comprende además excipientes farmacéuticamente aceptables, que incluyen disolventes, edulcorantes, aromatizantes y conservantes.

En una realización preferida, cada frasco del envase descrito en la presente invención contiene 5 ml de una solución oral de complejo de hierro (III)-polimaltosa, que corresponde a 100 mg de hierro trivalente, mientras que el tapón de almacenamiento con cierre contiene 200 mg de una preparación sólida a base de pentahidrato de folinato cálcico.

10 En una realización preferida, cada frasco del envase descrito en la presente invención contiene 5 ml de una solución oral de complejo de hierro (III)-polimaltosa, que corresponde a 100 mg de hierro trivalente, mientras que el tapón de almacenamiento con cierre contiene 500 mg de vitamina C.

15 En una realización preferida, cada frasco del envase descrito en la presente invención contiene 5 ml de una solución oral de complejo de hierro (III)-polimaltosa, que corresponde a 100 mg de hierro trivalente, mientras que el tapón de almacenamiento con cierre contiene 500 mg de vitamina C y 200 mg de una preparación sólida a base de pentahidrato de folinato cálcico.

La invención se describe adicionalmente en los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1: Preparación y conservación de sustancia activa sólida contenida en el tapón de almacenamiento con cierre.

20 La mezcla sólida que comprende pentahidrato de folinato de calcio y manitol se homogeneiza en una mezcladora de tambor durante 30 minutos a 45 rpm. Análisis de uniformidad realizado para verificar la homogeneización y la combinación final colocada en los tapones de almacenamiento con cierre y sellada herméticamente.

La preparación farmacéutica sólida en el tapón de almacenamiento que se describe en la presente invención tiene la siguiente composición:

Ingredientes en forma sólida (cantidad total 200 mg)	Cantidad (mg)
Pentahidrato de folinato de calcio	0,235 mg (corresponde a 0,185 mg de ácido folínico)
Manitol en polvo	Hasta 200 mg

Ejemplo 2: Preparación y conservación de la sustancia activa líquida contenida en el frasco.

25 En un reactor de acero inoxidable se colocó una cantidad de agua purificada, correspondiente a la mitad de la cantidad total usada en la formulación, y se calentó a 70 ± 5°C bajo agitación. A continuación, se añadió complejo de hierro (III)-polimaltosa en porciones a la misma temperatura bajo agitación. Después de que el complejo de hierro (III)-polimaltosa se disolviera por completo, se añadió sacarosa y sorbitol y la nueva mezcla se agitó a la misma temperatura hasta que se homogeneizó por completo. Posteriormente, la solución se enfrió hasta 35 ± 5°C, tras la adición de conservantes (éster metílico de ácido p-hidroxibenzoico y éster propílico de ácido p-hidroxibenzoico) y el agente aromatizante. A continuación, la solución se enfrió hasta temperatura ambiente y el pH se ajustó en el intervalo entre 5,5 y 7,0 con ayuda de NaOH 1 N o HCl 1 N. Finalmente, se añadió agua purificada hasta el volumen final y la solución se filtró a través de un filtro de membrana de 150 µm para asegurar la retirada de cualquier materia no disuelta. La solución parda-roja filtrada se embotella en el recipiente que posteriormente se sella con el tapón de

almacenamiento con cierre.

La preparación farmacéutica en forma líquida contenido en el frasco tiene la siguiente composición:

Ingredientes en forma líquida (Volumen final 5 ml)	Cantidad (mg)
Complejo de hierro (III)-polimaltosa	300* (corresponde a 100 mg de Fe ³⁺)
Sorbitol 70%	1000
Sacarosa	500
Éster metílico de ácido <i>p</i> -hidroxibenzoico	9
Éster propílico de ácido <i>p</i> -hidroxibenzoico	1
Aromatizante	3
Agua purificada	csp 5 ml

* La cantidad de complejo de hierro (III)-polimaltosa en la composición de la invención se ajusta de tal manera que la cantidad de hierro trivalente en la solución final sea de 100 mg.

Bibliografía

- EP 3 197 444 A1 Iron (III) hydroxyde complexes with activated glucose syrups and process for preparing same
- 5 EP 2 674 371 A1 Bottle cap for the conservation of substances to be kept separate until their use

REIVINDICACIONES

- 5
1. Una composición farmacéutica para el uso como una solución oral de dosis única que comprende complejo de hierro (III)-polimaltosa, folinato de calcio y vitamina C, donde el complejo de hierro (III)-polimaltosa se almacena como una solución en un frasco cilíndrico y el folinato de calcio y la vitamina C se almacenan separados de dicha solución, en forma sólida, en un espacio de almacenamiento en el tapón de cierre del frasco.
 2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, donde el complejo de hierro (III)-polimaltosa está estandarizado en $32 \pm 4\%$ p/p en hierro trivalente.
 3. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 y 2, donde la cantidad de hierro trivalente es de 100 mg por unidad de dosificación de solución oral.

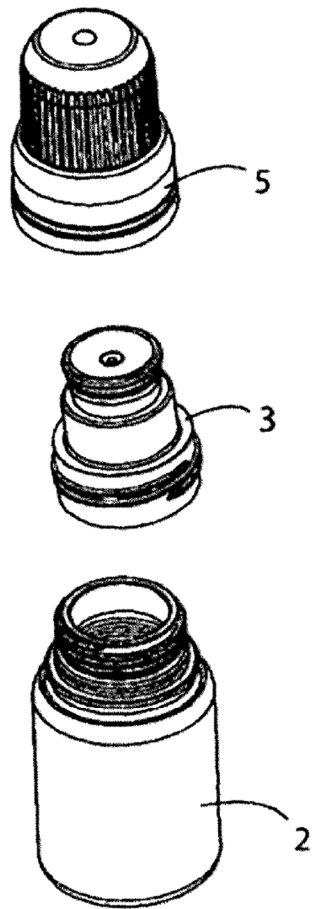


Figura 1

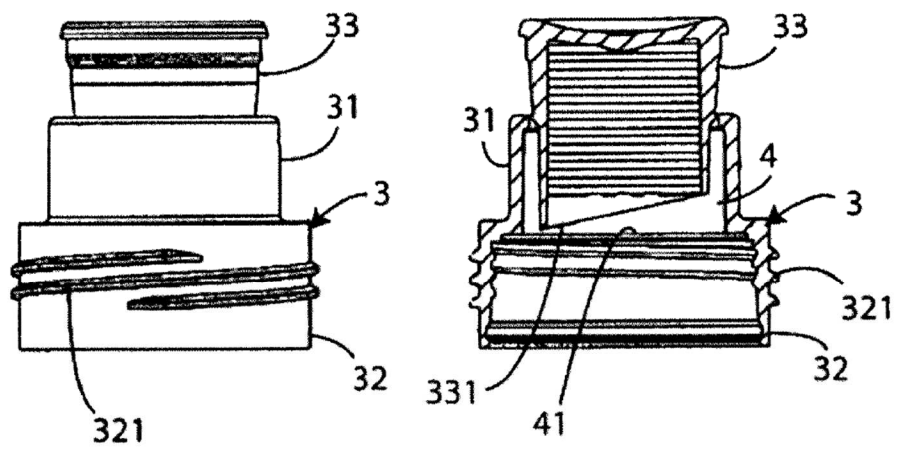


Figura 2a

Figura 2b