

P - 14.326.

227848

3538.

227848

01 ABR 1956



MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

P A T E N T E    D E    I N V E N C I O N

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de THOMAS LUDVIG MARTIN VERMEHREN, de nacionalidad danesa, residente en 8, Wiedersvej, Dragør, cerca de Copenhague, Dinamarca, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN  
PREPARADO INYECTABLE QUE CONTIENE COBALTO".

Desde los ensayos realizados en el año 1.929 por Waltner y Waltner, ha sido demostrado varias ve-



227848

ces experimentalmente por diversos investigadores, que el cobalto, administrado parenteralmente a pequeñas dosis o interalmente a grandes dosis, provoca una eritropoyesis, que, empero, no se presenta, sino existen  
5 hierro y cobre en cantidades suficientes.

Se ha comprobado igualmente por ensayos, que la función respiratoria de la médula roja no se ve influida por el tratamiento con cobalto, y que la hemoglobina generada durante este tratamiento, es normal y  
10 posee capacidad normal para el transporte del oxígeno.

El cobalto no sólomente puede en general impedir el desarrollo de una anemia infecciosa experimental, sino también, en ciertas circunstancias, provocar una policitemia.

15 Parece ser, que el efecto comprobado se basa en parte en un mejor aprovechamiento del hierro, tanto a causa de una resorcpción aumentada del intestino, como también debido a una movilización del hierro en depósito a favor de la eritropoyesis, pero se desconoce el efecto más directo del cobalto sobre la misma.  
20

El cobalto, entanto, viene encontrando desde 1.949 una cierta aplicación clínica contra anemias motivadas por infecciones, neffitis, carcinoma, crises hemolíticas y aplasia de la médula, en los casos en que  
25 la anemia demostró ser rebelde a otros tratamientos. En tales casos se empleó el cobalto siempre en forma de cobalto inorgánico, generalmente como  $\text{CoCl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{O}$ ,



227848

administrándose siempre per os. Con ello, más de la cuarta parte fué reabsorbida por el intestino, y al cabo de 4 veces 24 horas, menos de 5% quedan todavía sin eliminar.

5           La administración de compuestos de cobalto inorgánicos, empero, tiende a provocar síntomas tóxicos. En la administración per os, se producen, por ejemplo, a menudo náuseas, despaetencia, diarreas, dolores precordiales, erotrodermia de la cabeza y de las extremidades,  
10           picores de la piel y además, sordera e irritación renal. Parece ser también, que los pacientes con degeneración de miocardio, toleran muy mal el cobalto, y que los pacientes con anemia perniciosa tienen gran propensión a los vómitos.

15           Como los compuestos inorgánicos del cobalto han demostrado experimentalmente ser más tóxicos al ser administrados directamente en el torrente sanguíneo que cuando se administran per os, no se ha empleado hasta ahora el cobalto parenteralmente para las personas.

20           El presente inventó se refiere a un procedimiento para la obtención de un preparado inyectable que contiene cobalto, el cual, al ser administrado por vía parenteral, no tiene, por una parte, nada más que efectos tóxicos muy escasos, por lo cual puede ser empleado  
25           con ventaja en la clínica, y por otra parte, posee un efecto prolongado, por lo cual la dosis total administrada puede ser reducida. La característica del procedi-



1956

227848

5 miento de acuerdo con el invento, es que se oxida un compuesto de cobalto, precipitándolo como hidróxido de cobalto, o bien se precipita primeramente, y después se oxida para proporcionar hidróxido de cobalto, y que éste entonces, o bien al mismo tiempo que la oxidación, se disuelve en forma de compuesto complejo con una sustancia orgánica utilizable como sucedáneo del plasma sanguíneo.

10 Resulta conveniente, que la sustancia utilizada como sucedáneo del plasma sanguíneo, sea un polisacárido, y de acuerdo con una forma de realización especialmente conveniente del procedimiento, la sustancia empleada como sucedáneo del plasma sanguíneo, es dextrano, ya que estas sustancias tienen una gran capacidad para formar una solución compleja con el hidróxido de cobalto.

15 En la realización del procedimiento puede procederse de forma, que primeramente se oxide el compuesto de cobalto que haya de ser utilizado como material de partida. Como medio oxidante puede emplearse convenientemente por ejemplo, peróxido de hidrógeno. A continuación se precipita el compuesto de cobalto formado, en calidad de hidróxido de cobalto, empleando para ello convenientemente, por ejemplo, hidróxido sódico como precipitante. El hidróxido de cobalto precipitado, se disuelve a continuación por medio de la sustancia utilizable como sucedáneo del plasma sanguíneo, la cual, según ya se ha indicado, puede convenientemente ser dextrano, formando el cobal-



227848

to con éste un compuesto complejo.

Se puede también precipitar por lo pronto el compuesto de cobalto con una base, y después proceder a la oxidación, después de lo cual se forma el compuesto complejo, o bien se puede proceder a un mismo tiempo a oxidar y precipitar, para lo cual se mezclan el medio oxidante y el medio precipitante, antes de agregar el compuesto de cobalto. Se puede igualmente hacer transcurrir toda la reacción conjuntamente, para lo cual se hace que la oxidación y la precipitación tengan lugar en un medio que contenga la sustancia utilizable como sucedáneo del plasma sanguíneo, con lo cual se obtiene inmediatamente la solución deseada. SE puede, a su vez, recoger el hidróxido de cobalto, mezclarlo con la sustancia utilizable como sucedáneo del plasma sanguíneo - dado el caso en forma seca - y concentrarlo hasta sequedad. En la solución siguiente de los copos, de un color pardo oscuro a negro, se obtiene el preparado deseado en forma de líquido transparente, de color pardo oscuro.

Durante la obtención puede resultar conveniente, agregar sustancias, que desprendan iones negativos con varias cargas, tales como iones de citrato, por ejemplo, mediante la adición de citrato potásico. Con ello se puede conseguir, que las pequeñas partículas coloidales se carguen negativamente, de modo que se repelan, con lo cual se impide la coagulación. Los preparados así ob-



11  
227848

tenidos son bien apropiados para la administración parenteral de compuestos cobálticos a personas, y han sido probados experimentalmente en ensayos con animales.

5            Para una mejor ilustración del procedimiento de acuerdo con el invento, daremos a continuación algunos ejemplos, que no han de ser considerados limitativos para la tensión del invento.

Ejemplo 1.

10            30 g. de dextrano clínicamente puro, 2,5 g. de citrato potásico y 3,3 g. de hidróxido sódico, se disuelven en 250 ml. de agua. Se vierte la solución en un matraz con agitador mecánico, y agitándose vigorosamente se agrega alternativamente peróxido de hidrógeno concentra-  
15 do y una solución de 20 g. de cloruro de cobalto hexahidrato en 150 ml. de agua, mientras que comienza también la adición de peróxido de hidrógeno.

Ejemplo 2.

20            20 g. de cloruro de cobalto hexahidrato se disuelven en 250 ml. de agua y se precipitan con una solución de 3,3 g. de hidróxido sódico en 50 ml. de agua, agregándose cuidadosamente alrededor de 10 ml. de peróxido de hidrógeno concentrado. El sedimento del fondo se extrae mediante centrifugado del líquido, se lava varias veces con  
25 agua y se mezcla con 30 g. de dextrano clínicamente puro



227848

y 2,5 g. de citrato potásico, después de lo cual se concentra en un baño de marea hasta sequedad. El residuo de la concentración se pulveriza y se disuelve en 500 ml. de agua.

5                    Esta solicitud que corresponde a la presentada en Dinamarca el 21 de Octubre de 1.955 bajo el número 3445/55 se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto-Ley sobre Propiedad Industrial.

-----  
----- N O T A -----  
e-----

10                    Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

15                    1º. - Un procedimiento para la obtención de un preparado inyectable que contiene cobalto, caracterizado por oxidarse un compuesto de cobalto y precipitarse para proporcionar hidróxido de cobalto, o bien se precipita primeramente y después se oxida para formar hi-



227848

dróxido de cobalto, y por que el hidróxido se disuelve a continuación, o bien simultáneamente con la oxidación como compuesto complejo de una sustancia utilizable como sucedáneo del plasma sanguíneo.

5                    2ª. - Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado por que la sustancia utilizable como sucedáneo del plasma sanguíneo, es un polisacárido.

10                   3ª. - Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado por que la sustancia utilizada como sucedáneo del plasma sanguíneo, es dextrano.

15                   4ª. - Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1ª a 3ª, caracterizado por emplearse peróxido de hidrógeno como medio de oxidación.

5ª. - Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1ª a 4ª, caracterizado por emplearse hidróxido sódico como precipitante.

20                   6ª. - Un procedimiento para la obtención de un preparado inyectable que contiene cobalto.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines especificados.

La presente Memoria consta de ocho hojas escritas por una sola cara.

Madrid, 11 ABR. 1930

P. A.

Alberto de Elzabur  
*(Firma)*

AR/.