

AB Hässle



264510

264510

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

a favor de:

AKTIEBOLAGET HÄSSLE, Apotekare Paul Nordströms Fabriker,  
de nacionalidad sueca, en Gothenburg (Sweden), Anders Per  
sonsgatan 2, por: "METODO PARA LA PREPARACION DE PREPARADOS  
DE HIERRO DE ELEVADO PODER DE ABSORCION".

-----

Memoria Descriptiva

La presente invención se refiere a preparados de hierro  
para el tratamiento por vía oral de la deficiencia de hierro.

Hoy en día, el tratamiento de la deficiencia de hierro  
se basa principalmente en la administración de hierro por  
vía bucal. La razón de ello, entre otras cosas, es la de que  
el tratamiento con hierro por vía parenteral, por ejemplo me  
diante inyecciones de hierro intramusculares o intravenosas,  
no puede ser realizado por el paciente mismo, yendo corrien  
temente acompañando de ciertos riesgos debido a la reacción  
del paciente y ocasionando a menudo también indeseables efec

264510



15 tos locales en el punto de administración, por ejemplo dolores y una fuerte decoloración de la piel. Incluso se han producido casos de muerte a consecuencia del choque resultante de la administración parenteral de hierro. Por consiguiente, los riesgos de la administración parenteral son siempre mayores que los de la administración por vía bucal.

20 Incluso cuando se administran por vía bucal, los preparados de hierro corriente originan, hasta en un 20% de los casos tratados, reacciones secundarias gastrointestinales, como por ejemplo diarrea, náuseas, estreñimiento y una sensación de malestar general. Algunas personas no pueden incluso tolerar absolutamente los preparados de hierro. La gravedad de los efectos secundarios que se presentan depende muy probablemente de la magnitud de la dosis de hierro administrada, que tiene que ser corriente  
25 mente varias veces mayor que la cantidad de hierro que tenga que ser absorbida. Para vencer las desventajas de los preparados de hierro existentes, se ha propuesto subdividir la cantidad total de hierro que se toma en todo el día y administrar el hierro en pequeñas dosis repetidas a intervalos durante el día,  
30 aunque esto sin embargo no es conveniente para el paciente ni resuelve de manera satisfactoria el problema de eliminar las reacciones secundarias indeseables.

35 Otra desventaja de los preparados de hierro administrados por vía bucal antes conocidos era la dificultad de constituir con suficiente rapidez las reservas de hierro del organismo. Estos preparados aumentan el contenido de hierro de las reservas con aceptable rapidez al empezar el período de administración. Un ulterior suministro de hierro a las reservas requiere una administración que se extienda a un muy largo período de tiempo.

264510



40 Los preparados líquidos destinados a ser administrados por vía bucal tienen la adicional desventaja de que su sabor a hierro resulta desagradable para la mayoría de los pacientes y de que descoloran los dientes de éstos.

45 Por consiguiente, existe una gran necesidad de un preparado de hierro, especialmente en forma de tabletas, que posea una absorción esencialmente superior a la de los preparados ya conocidos, ya que un tal preparado permitiría administrar una más pequeña dosis con un efecto igual o superior, pero con una frecuencia y grado de reacciones secundarias inferiores. Un tal  
50 preparado mejorado permitiría también substituir total o parcialmente las inyecciones intramusculares o intravenosas de hierro, hasta aquí inevitables en algunos casos.

55 Un objeto de la invención es el de crear preparados de hierro que comprendan un promotor de absorción que aumente grandemente la absorción del componente de hierro en la administración por vía bucal.

60 Según la presente invención, se crean preparados de hierro farmacéuticos, susceptibles de ser administrados por vía bucal, que comprenden una mezcla de un compuesto ferroso y, como promotor de la absorción de hierro, un succinato (tal como se define a continuación), siendo fisiológicamente inocuo tanto el compuesto ferroso como el succinato y fácilmente solubles en los líquidos gástricos o intestinales, o en ambos.

65 Si se desea así, los preparados pueden comprender un vehículo fisiológicamente inocuo. Con la expresión "fisiológicamente inocuo", cuando se usa en la presente Memoria con relación a compuestos ferrosos, succinatos y vehículos, se quiere decir que la substancia no es perjudicial para las personas al ser adminis



trada por la vía deseada.

264510

70

Constituyen ejemplos de los compuestos ferrosos solubles que pueden ser usados en los preparados de la invención los compuestos ferrosos inorgánicos, orgánicos y complejos, como por ejemplo el sulfato ferroso, el cloruro ferroso, el gluconato ferroso y el complejo ferroso de sulfato y glicina.

75

El promotor de absorción de los preparados es un succinato, termino que se emplea aquí para indicar el ácido succínico, el anhídrido succínico o una sal de ácido succínico. Constituyen ejemplos de adecuadas sales de ácido succínico el succinato de sodio, de amonio y de magnesio.

80

La cantidad de succinato añadido no es crítica, pero el aumento de absorción conseguido es mayor cuanto mayor es la cantidad de succinato administrado (véase la Fig. 2 de los dibujos adjuntos). Al determinar la proporción adecuada entre el compuesto ferroso y el succinato para alcanzar la absorción deseada, no hay

85

que olvidar que la administración de una pequeña cantidad de hierro proporciona un porcentaje de absorción superior al de una cantidad grande. Cuando la dosis de hierro administrada es de unos

90

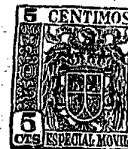
10 mg, son especialmente adecuados para el fin propuesto de 30 mg a 500 mg de ácido succínico; esto corresponde a 1.5-24 equivalentes de ácido succínico por equivalente de hierro. Con dosis más grandes de hierro, por ejemplo de unos 30 mg de hierro, la cantidad de componente de ácido succínico es preferiblemente de 35 mg

95

hasta 750 mg, es decir de 1/2 a 12 equivalentes de ácido succínico por equivalente de hierro. Preferiblemente, el número de equivalentes de succinato supera el número de equivalente de hierro.

Los preparados de hierro de la invención pueden contener, incorporadas a ellos, otras substancias de modo que resulten compuestos terapéuticamente útiles y adecuados para fines específicos.

264510



100 cos. Un tal preparado comprende tabletas que contienen un vehículo farmacéutico (como relleno, agentes de liga, lubricantes y agentes desintegrantes), juntamente con los componentes esenciales de la invención, pero en algunos casos otras formas de dosificación pueden ser ventajosas, como por ejemplo las soluciones, cápsulas y jarabes.

105 Ejemplos de adecuados vehículos sólidos están constituidos por el almidón, la gelatina, el talco, el ácido esteárico y el estearato de magnesio. Los adecuados agentes de liga comprenden la glucosa líquida, la pasta de almidón, la solución de acacia y las soluciones de gelatina. Pueden emplearse los  
110 materiales clásicos para hacer tabletas de la práctica farmacéutica, siempre que los mismos sean compatibles con el compuesto ferroso y con el ácido succínico.

También pueden incluirse ventajosamente otras adiciones útiles en la preparación de preparados de hierro para administración bucal, como agentes estabilizadores, por ejemplo sorbitol y ácido ascórbico, agentes de superficie activa, reguladores de pH, vitaminas, esencias de sabor, azúcar y similares.  
115

Los preparados de hierro de la invención son especialmente adecuados para preparados sólidos en forma de tabletas y cápsulas, ya que permiten usar compuestos ferrosos muy solubles, como sulfato ferroso y cloruro ferroso. Cuando se usan tales compuestos, la sal de hierro se disuelve rápidamente, de modo que se alcanza una gran concentración en el conducto gastrointestinal. Las sales poco solubles, por ejemplo el tartrato ferroso y el succinato ferroso, son disueltas con relativa lentitud y no originan una concentración tan elevada, lo que es causa de una menor absorción.  
120  
125

264510



130

Debido a su absorción fuertemente aumentada en comparación con preparados de hierro ya conocidos sin promotores de absorción, los preparados de la invención permiten una administración con dosificaciones de hierro considerablemente inferiores; por consiguiente, no se manifiestan, o se manifiestan en forma reducida, los efectos secundarios gastrointestinales. Con los preparados de la invención es también posible completar las reservas del cuerpo más rápidamente por administración bucal, de modo que resulta reducida la necesidad de tratamiento de hierro por vía intramuscular e intravenosa.

135

140

Han existido grandes divergencias de opinión en cuanto a la capacidad de absorción de los distintos compuestos de hierro que han sido previamente sugeridos para administración por vía oral, no habiéndose determinado con seguridad el verdadero desarrollo de la absorción. Esto es debido hasta cierto punto a la dificultad de medir y comparar objetivamente la absorción de los distintos compuestos. El método usado corrientemente es el

145

de seguir la regeneración de la hemoglobina en los pacientes con deficiencia de hierro después del tratamiento con hierro. Según este método, se tratan distintos grupos de pacientes con distintos compuestos de hierro y se compara a ciertos intervalos la regeneración obtenida. Sin embargo los resultados de tales experimentos son muy a menudo engañosos y un observador objetivo llegaría con frecuencia a conclusiones distintas de las enunciadas por el investigador.

150

155

La más importante fuente de error y de dificultades en la comparación de distintos compuestos de hierro al usarse el método anteriormente mencionado está relacionado con los muchos factores que afectan la rapidez de la absorción. Esta última varía

264510



entre distintos individuos y también dentro de un mismo individuo, dependiendo de factores tales como el grado de anemia, la magnitud de la dosis de hierro y la presencia de hierro en las reservas de hierro desde las cuales el hierro puede ser movilizado, por ejemplo, en los casos de anemia hemorrágica aguda. Un solo investigador ha examinado a menudo el efecto de un solo compuesto de hierro. Por consiguiente, las condiciones de ensayo son con mucha frecuencia distintas en distintas investigaciones, lo cual, como se ha dicho anteriormente, ejerce una considerable influencia sobre los resultados. Además, distintas cantidades de hierro han sido administradas a distintos grupos de pacientes, comparándose los efectos, lo cual conduce a resultados engañosos, ya que el grado de absorción depende, entre otras cosas, de la magnitud de la cantidad de hierro administrada (el porcentaje de absorción de una dosis pequeña es mayor que el de una dosis grande).

Los pacientes atacados de anemia hemorrágica aguda no han sido siempre explícitamente excluidos, ni tampoco se ha definido el grado de anemia, etc. Por consiguiente, se llega fácilmente a resultados engañosos. Cuando se incluyen en los ensayos casos de anemia hemorrágica aguda, se observa prácticamente siempre una absorción demasiado elevada si la absorción es determinada por el aumento de hemoglobina, porque el hierro puede obtenerse en parte del hierro absorbido y en parte de las reservas propias del organismo. En los sujetos de ensayos con una pronunciada anemia por deficiencia de hierro, se obtiene una más rápida regeneración que en el caso de sujetos cuyo grado medio de anemia es menos pronunciado. Además, en algunas investigaciones, la cantidad de hierro administrada ha sido tan grande que la cantidad de hierro absorbida no ha ejercido influencia decisiva alguna sobre la rapidez de la regeneración, es decir que la canti

264510



dad absorbida, en todos los grupos que se han comparado, ha su  
perado la cantidad de hierro necesitada por la médula de los  
190 huesos para una rapidez óptima de regeneración.

Un método de comparación que ha originado mucha falta de  
claridad es la estimación de los llamados coeficientes de utili-  
zación de diferentes compuestos de hierro. Por "coeficientes de  
utilización" se entiende el porcentaje del hierro suministrado  
195 que es absorbido en cierto periodo de tiempo y utilizado para  
la formación de hemoglobina. Este método de comparación puede  
ser totalmente engañoso por varias razones, la más importante  
de las cuales es la de que las cantidades diarias de hierro su  
ministradas en distintas series de investigaciones han sido de  
200 distinta magnitud. Como no se ha hecho experimento alguno para  
determinar la cantidad diaria de hierro más pequeña que propor-  
ciona una regeneración óptima, un coeficiente de utilización  
calculado de este modo será solo aproximadamente inversamente  
proporcional a la cantidad diaria de hierro suministrado y no  
205 constituirá medida objetiva alguna de la capacidad de absorción  
de distintos compuestos de hierro. Además, puede ser incorrec-  
tamente elevado si entre los sujetos de ensayo se incluyen casos  
de anemia hemorrágica aguda con una cuantiosa cantidad de hierro  
en sus reservas de hierro, porque, teóricamente, podrían enton-  
210 ces alcanzarse coeficientes de utilización superiores al 100%  
empleando pequeñas dosis de hierro, lo cual es absurdo.

Por lo anteriormente expuesto, es evidente que un prepara-  
do de hierro no puede ser considerado como justificado desde el  
punto de vista médico por el mero hecho de que las investigacio-  
215 nes clínicas realizadas de la manera tradicional sean considera-  
das como indicando un efecto terapéutico.



Se ha elaborado ahora una técnica especial para el estudio de la absorción de hierro, gracias a la cual es ahora posible obtener valores seguros acerca de la rapidez de absorción de hierro en distintas condiciones. En principio, el método se basa en el uso de dos isótopos de hierro -  $Fe^{55}$  y  $Fe^{59}$  - y en la sucesiva determinación de la radiactividad de la sangre, heces, etc. Esta técnica ha sido usada parcialmente para estudiar los factores generales que influyen en el mecanismo de absorción, y en parte para comparar la absorción de distintos preparados de hierro. Mediante las primeras investigaciones, se ha estimado la cantidad de hierro absorbida por unidad de tiempo radiactivando hierro tomado por vía bucal con un isótopo de hierro radiactivo (por ejemplo  $Fe^{55}$ ) y administrando al propio tiempo por vía intravenosa una dosis indicial de otro isótopo de hierro radiactivo ( $Fe^{59}$ ) para la determinación continuada de la salida de hierro del plasma, lo cual no era antes posible. Por este procedimiento han podido establecerse o confirmarse, entre otros, los hechos siguientes:

1. Un aumento de 10 veces la concentración de hierro en la solución administrada por vía bucal no conduce más que a un aumento de 5 veces en la concentración del hierro en el duodeno. Una parte del hierro ingerido es precipitada, absorbida, o reacciona con proteínas en el lumen gastrointestinal.
2. En pacientes con deficiencia de hierro, la rapidez de absorción de hierro es considerablemente mayor que en los que no tienen deficiencia de hierro.
3. La disminución de las reservas de hierro conduce a un aumento de la absorción de hierro.
4. Las reservas de hierro del organismo pueden ser aumentadas por la administración de hierro por vía bucal, lo que se dudaba antes.

264510



- 250 5. El transporte de hierro desde el intestino al plasma a través de la mucosa se efectúa sólo en esta dirección.
- 255 6. Los factores que influyen en la rapidez de transporte de hierro desde el intestino al plasma, es decir la rapidez de absorción, están constituidos por la concentración del hierro en el intestino y en la concentración de hierro retenido por la transferrina (es decir, el hierro real en suero) y de la transferrina en plasma. Estos dos últimos factores sufren a su vez la influencia de la actividad eritropoyética y del estado de las reservas de hierro.
- 260 7. El llamado "bloqueo de la mucosa" es y puede ser un efecto de un cambio de gradientes de concentración entre distintos compartimentos, lumen intestinal - células de la mucosa - plasma.
- 265 8. En condiciones patológicas, la velocidad de absorción depende también del tamaño del área intestinal y de la naturaleza de la mucosa en los compartimentos donde el hierro puede existir en forma de iones.
- 270 9. El sistema hierro-transferrina constituye una especie de mecanismo regulador, mediante el cual la mayor necesidad de hierro origina una mayor absorción de hierro. Este mecanismo de regulación impide solamente, dentro de ciertos límites, la anemia y la hemosiderosis.

275 Ha sido ahora posible elaborar un método que permite efectuar una correcta comparación entre la capacidad de absorción de distintos compuestos de hierro. Según este método, la absorción de distintos compuestos de hierro es medida simultáneamente y en el mismo paciente mediante el uso de dos isótopos de hierro y un aparato para la simultánea determinación de la intensidad

264510



de radiación de estos dos isótopos. La principal disposición de los ensayos para cada paciente está representada en la Fig. 1.

280

En esta figura,  $A_1$  y  $A_2$  representan las cantidades totales de  $Fe^{59}$  administradas y excretadas respectivamente, y  $B_1$  y  $B_2$  representan las correspondientes cantidades de  $Fe^{55}$ . La cantidad total de hierro absorbido está representada por  $A$  y  $B$  respectivamente y aquella parte de hierro absorbido que interviene en la formación de los glóbulos rojos de la sangre (eritropoyesis) está representada por  $a$  y  $b$  respectivamente. La parte absorbida y almacenada en las reservas de hierro del organismo está representada por  $\alpha$  y  $\beta$  respectivamente. La verdadera relación de absorción  $\frac{A}{B}$  es proporcional a la  $\frac{a}{b}$  medida, siempre que la variación en la distribución del hierro absorbido entre eritropoyesis y reservas  $a$  y  $\alpha$ , y  $b$  y  $\beta$  respectivamente de cada individuo sea pequeña, como se ha demostrado que es el caso en ensayos separados.

285

290

295

300

En ayunas, se administraron cada mañana 30 mg de hierro durante 10 días, los días pares radiactivados con  $Fe^{55}$  y los días impares con  $Fe^{59}$ . La dosis de hierro radiactivado con  $Fe^{59}$  fue administrada en forma de solución de sulfato ferroso y tomada como referencia en todos los experimentos. En los cinco días alternos, cuando el hierro estaba radiactivado con  $Fe^{55}$ , se administraba el compuesto de hierro cuya rapidez de absorción había que comprobar.

305

De este modo, se obtuvieron cinco pares de dosis en el mismo individuo. El efecto de la absorción variable en días distintos resultaba así disminuido, así como el efecto de las variaciones en la distribución del hierro absorbido entre eritropoyesis y reservas. Además el efecto de las variaciones de otros factores, conocidos o desconocidos, es disminuido y la persona del

264510



310

315

320

325

330

335

ensayo constituye su propio control. El valor medio de la relación de absorción en los cinco pares de dosis para un solo individuo, es decir  $\frac{a}{b}$  en la Fig. 1, fué obtenido por el análisis de  $Fe^{55}$  y  $Fe^{59}$  en muestras de sangre que fueron tomadas no antes de dos semanas después de la última dosis de hierro. Por consiguiente, esta relación de absorción no estaba influida por la distribución media del hierro absorbido entre los glóbulos rojos de la sangre y las reservas. En algunos casos, la absorción efectiva ha sido determinada mediante la recogida cuantitativa de heces durante por lo menos 18 días. La cantidad total de isótopo administrada a cada persona de ensayo es muy pequeña, corrientemente de unas  $20\mu$  C  $Fe^{59}$  y  $20\mu$  C  $Fe^{55}$ . El método fué controlado administrando ambos isótopos en forma de sulfato ferroso, por lo cual se obtuvo una relación media de absorción de 1.02, con una distribución del 5% aproximadamente.

Con este método de medición de la proporción de absorción, se confirmó en su conjunto la opinión, sostenida durante mucho tiempo, de que el sulfato ferroso es uno de los compuestos de hierro que mejor se absorben. Investigaciones preliminares con soluciones del succinato ferroso poco soluble han revelado una absorción algo mayor que la que ha sido obtenida de soluciones de sulfato ferroso. Sin embargo, se obtienen distintos resultados cuando se administran estas sustancias en forma de tabletas debido a sus distintas solubilidades. Antes de que pueda verificarse absorción alguna, las tabletas tienen que desintegrarse y el compuesto de hierro tiene que disolverse. La absorción de hierro se verifica de manera esencialmente exclusiva en la parte superior del intestino delgado, por lo cual se produce sólo durante un período limitado después de la administración de una dosis de hierro. El tiempo de desintegración

264510



de las tabletas y también la solubilidad y rapidez de disolución del compuesto de hierro son muy importantes para la determinación de la magnitud de la absorción. Si se comparan así el sulfato ferroso y el succinato ferroso, se comprueba que tanto la solubilidad como la rapidez de disolución del succinato ferroso son inferiores a un décimo de los valores correspondientes del sulfato ferroso con el pH más bajo corrientemente existente en el estómago (aprox. pH 1). Como el tiempo de descomposición de las tabletas de hierro es relativamente largo, y generalmente superior a 30 minutos, la disolución de los compuesto de hierro contenidos en las tabletas se verificará principalmente en la parte superior del intestino delgado. La proporción de solubilidad y la rapidez de la disolución del succinato ferroso y del sulfato ferroso es sin embargo de solo 1:20 con el pH más alto del intestino delgado (pH aprox. 5-6). Por consiguiente, las condiciones de disolución y absorción del succinato ferroso son incluso menos favorables que en el estómago. La rapidez de disolución considerablemente inferior del succinato ferroso es probablemente la razón por la cual, a pesar de la absorción ligeramente aumentada del hierro de la solución de succinato ferroso, la absorción del hierro de tabletas de succinato ferroso no es superior a la absorción del hierro de tabletas de sulfato ferroso.

La Tabla I siguiente muestra las cantidades (en g. de Fe/ml) de succinato ferroso y de sulfato ferroso que han pasado a solución acuosa después de agitar varias veces 40 g de sulfato ferroso ( $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ) y 20 g de succinato ferroso (trihidrato) respectivamente en 50 ml de disolvente a 37° C y a distintos niveles de pH.

264510



T A B L A I

<u>Sulfato ferroso (7 H<sub>2</sub>O)</u>			
Tiempo	pH 1 (0.1 N HCl)	pH 5.5 (1/20 M de amortiguador de bicarbonato- HCl)	pH 7 (agua)
2 min.	0.054	0.057	0.053
5 min.	0.063	0.057	0.068
10 min.	0.095	0.071	0.095
<u>Succinato ferroso (3 H<sub>2</sub>O)</u>			
2 min.	0.0035	0.0016	0.0016
5 min.	0.0054	0.0035	0.0039
10 min.	0.0079	0.0040	0.0038
20 min.	0.0085	0.0038	0.0040

La base de la presente invención es el hecho de que la absorción de hierro en el lumen gastrointestinal es estimulada por el ácido succínico y los compuestos similares. La Fig. 2 muestra en sayos comparativos de absorción de 21 personas de ensayo por el medio del doble isótopo entre FeSO<sub>4</sub> y FeSO<sub>4</sub> al cual se han añadi do cantidades variables de ácido succínico, expresándose el aumen to de absorción obtenido por la adición de ácido succínico en por centaje de la absorción obtenida en las mismas condiciones usando sólo FeSO<sub>4</sub>. La dosis administrada equivalía a 30 mg de Fe. Los re sultados de los ensayos indicados en la curva se refieren a suje tos de ensayo con unos límites de absorción de FeSO<sub>4</sub> de 5-20%. Si

264510



395

se estudian personas de más elevada necesidad de hierro y que por tanto revelan una mayor absorción, se obtiene un aumento considerablemente mayor de la absorción (200%). Como se ve por la Fig. 2, la absorción aumenta mucho al aumentar las cantidades de ácido succínico, y con una adición de 150 mg de ácido succínico cada 30 mg de hierro, se obtiene un aumento de absorción de no menos del 100%.

400

Una explicación posible de este sorprendente efecto promotor de la absorción puede ser la de que el transporte de hierro del intestino al plasma absorba energía y que el ácido succínico intervenga en este sistema como donador de energía. Esta explicación es corroborada por la observación de que la adición de ácido malónico bloquea el efecto promotor de absorción del ácido succínico. (El ácido malónico bloquea el único enzima intracelular - la succinodihidrogenasa - que es necesario para el metabolismo absorbedor de energía del ácido succínico).

405

410

El que el efecto del ácido succínico está relacionado con el transporte a través de la pared intestinal y no es un resultado de una hemopoyesis estimulada o de un aumentado almacenamiento de hierro en las reservas está demostrado por el hecho de que la presencia de ácido succínico no influye en medida mensurable sobre el ulterior metabolismo de hierro en el organismo. En estas investigaciones, el movimiento de hierro en plasma fué medido de manera continuada mediante hierro radiactivado. Después de una hora, se administró ácido succínico en una cantidad correspondiente a anteriores ensayos de absorción, pero no pudo descubrirse aumento mensurable alguno en el movimiento del hierro.

415

420

El hecho de que el sulfato ferroso y el ácido succínico constituyan cada uno partes integrantes del preparado no signi

264515



425

fica que el succinato ferroso poco soluble sea precipitado en la parte superior del intestino delgado. Como la solubilidad del succinato ferroso en la parte superior del intestino delgado es de aproximadamente 4 mg/ml (véase la Tabla I pH 5.5) y como la cantidad de líquido gástrico e intestinal disponible se eleva a cuando menos 50 ml, el succinato ferroso no precipitará a menos que la cantidad de hierro de cada dosis sea de cuando menos 200 mg. Esta dosis es unas 5 veces superior a la normalmente usada.

430

Se ilustra la invención en los Ejemplos siguientes. Naturalmente, la sucesión de las operaciones de mezcla indicadas en los Ejemplos puede ser modificada para que se adapte a todo caso particular.

435

Ejemplo I

Solución que contiene aprox. 40 mg de Fe cada 10 ml.

440

Cloruro ferroso (4 H <sub>2</sub> O)	1.4 g.
Acido succínico	2.0 g.
Azúcar	30.0 g.
Esencia de sabor	suficiente
Agua	hasta 100 ml.

445

El cloruro ferroso, el ácido succínico y la esencia de sabor en las proporciones indicadas anteriormente son disueltas en 30 ml de agua, después de lo cual se añaden removiendo 50 ml de solución de azúcar que contiene 30 g de azúcar. Se diluye con agua la solución resultante hasta un volumen de 100 ml.

Ejemplo II

Solución que contiene aprox. 30 mg de Fe cada 10 ml.

450

Cloruro ferroso (4 H <sub>2</sub> O)	1.0 g
Acido succínico	6.0 g
Sorbitol (70%)	50.0 g
Esencia de sabor	suficiente

264510



Hidróxido de sodio suficiente hasta pH 4.0

Agua hasta 100 ml.

455 El ácido succínico y el cloruro ferroso son disueltos en la solución de sorbitol y aprox. 30 ml de agua. Se añade la esencia de sabor y luego se regula el pH sobre 4.0 con solución de hidróxido de sodio 5N. Por fin se añade agua hasta un volumen de 100 ml.

460 Ejemplo III

Jarabe que contiene aprox. 50 mg. de Fe cada 10 ml.

Sulfato ferroso (7 H<sub>2</sub>O) 2.5 g

Acido succínico 6.0 g

Acido ascórbico 3.0 g

465 Esencia de sabor suficiente

Hidróxido de sodio hasta pH 4.0

Sorbitol (70%) hasta 100 ml

En 110 g de solución de sorbitol al 70% se disuelven removiendo ácido succínico y 2 g de hidróxido de sodio, después de lo cual se añaden y disuelven sulfato ferroso y ácido ascórbico.

470 El pH es regulado con hidróxido de sodio sobre 4.0. Se añaden luego esencias de sabor y se completa el volumen hasta 100 ml con solución de sorbitol.

Ejemplo IV

475 Solución que contiene aprox. 24 mg de Fe cada 10 ml.

Gluconato ferroso (2 H<sub>2</sub>O) 2.000 g

Acido succínico 2.000 g

Acido ascórbico 1.000 g

Clorhidrato de aneurina 0.020 g

480 5-fosfato sódico de riboflavina 0.020 g

Nicotilamida 0.150 g

Sorbitol (70%) 40.000 g

264510



485 NaOH hasta pH 3.5  
 Esencias de sabor suficientes  
 Sacarina sódica 0.002 g  
 Agua hasta 100 ml

490 Se disuelven en la solución de sorbitol el ácido ascórbico, el clorhidrato de aneurina, el fosfato de riboflavina y la nicotilamida. Se disuelven en 50 ml de agua el ácido succínico y el gluconato ferroso. Se mezclan las dos soluciones después de lo cual se añaden esencias de sabor y sacarina sódica. Se regula el pH sobre 4.5 con hidróxido de sodio y se completa el volumen con agua hasta 100 ml.

495 Ejemplo V

Tableta que contiene aprox. 30 mg de Fe.

500 Sulfato ferroso (7 H<sub>2</sub>O) 150 miligramos  
 Acido succínico 120 "  
 Almidón 30 "  
 Talco 10 "

505 Se mezclan en las proporciones anteriormente indicadas sulfato ferroso, ácido succínico y medios neutros y se comprimen en tabletas de un diámetro de 9 mm. Se revisten de la manera corriente de azúcar, geletina, almidón y talco las tabletas así obtenidas.

Ejemplo VI

Tableta que contiene aprox. 30 mg de Fe.

510 Sulfato ferroso (7 H<sub>2</sub>O) 150 miligramos  
 Acido succínico 250 "  
 Almidón 50 "  
 Talco 10 "

Se mezclan los polvos en las anteriores proporciones, se comprimen en tabletas de un diámetro de 11 mm y luego se revisiten.



264516

515

Ejemplo VII

Tableta que contiene aprox. 20 mg de Fe.

520

Sulfato ferroso (sec.)	70	miligramos
Acido succínico	120	"
Mononitrato de aneurina	3	"
Riboflavina	2	"
Ascorbato sódico (revestido)	50	"
Almidón	40	"
Talco	20	"

525

Se moja el sulfato ferroso y el ácido succínico con una solución al 5% de polivinilpirrolidóna en etanol y se granulan. Se mezclan en el granulado seco las vitaminas y los medios neutros. Se comprime la mezcla en tabletas de un diámetro de 10 mm y se revisten.

Ejemplo VIII

530

Tableta que contiene aprox. 20 mg de Fe.

535

Sulfato ferroso (7 H <sub>2</sub> O)	100	miligramos
Succinato amónico	200	"
Almidón	35	"
Talco	20	"
Gelatina	5	"

Se granulan el sulfato ferroso y el succinato amónico con una solución al 10% de la gelatina. Se mezclan en el granulado seco el almidón y el talco, después de lo cual se comprime la mezcla en tabletas de un diámetro de 11 mm y se revisten.

540

Ejemplo IX

Tableta que contiene aprox. 30 mg de Fe.

545

Complejo de sulfato ferroso y ácido aminoacético equivalente a 30 miligramos de Fe		
Succinato magnésico	200	miligramos
Almidón	40	"
Talco	20	"



254510

Se mezclan bien los ingredientes en las proporciones anteriores, se comprimen en tabletas de un diámetro de 11 mm y se revisten.

550

Ejemplo X

Tableta que contiene aprox. 30 mg de Fe.

Cloruro ferroso (4 H <sub>2</sub> O)	100 miligramos
Acido succínico	150 "
Almidón	20 "
Talco	10 "

555

Se mezclan con cuidado los ingredientes en las proporciones anteriores, se comprimen en tabletas de un diámetro de 9 mm y se revisten.

Ejemplo XI

560

Cápsula que contiene aprox. 30 mg de Fe.

Sulfato ferroso (7 H <sub>2</sub> O)	150 miligramos
Acido succínico	250 "

Se mezclan las dos substancias y se llenan con la mezcla cápsulas de gelatina dura. Alternativamente, se mezclan los dos polvos con parafina líquida, después de lo cual se introduce la mezcla en cápsulas de gelatina blanda.

565

Ejemplo XII

Cápsula que contiene aprox. 30 mg de Fe.

Sulfato ferroso (7 H <sub>2</sub> O)	150 miligramos
Acido succínico	200 "
Mononitrato de aneurina	5 "
Riboflavina	5 "
Nicotilamida	30 "
Clorhidrato de piridoxina	2 "
Acido pantoténico	5 "

575

264510



Vitamina B <sub>12</sub>	5 μ g.
Acido ascórbico	50 miligramos

Se mezclan bien los ingredientes y se llenan con la mezcla cápsulas de gelatina dura.

580 Ejemplo XIII

Jarabe que contiene aprox. 40 mg de Fe en cada 10 ml.

	Complejo sulfato ferroso - ácido aminoacético equivalente a	400 miligramos de Fe
585	Acido succínico	2500 "
	Esencia de sabor	suficiente
	Jarabe de azúcar	hasta 100 ml

Se disuelven el compuesto ferroso y el ácido succínico en 100 ml de jarabe de azúcar calentándose a 40 - 50° C. Se añaden luego removiendo la esencia de sabor.

590 Ejemplo XIV

Tónico que contiene aprox. 30 mg de Fe cada 10 ml.

	Sulfato ferroso (7 H <sub>2</sub> O)	1500 miligramos
	Acido succínico	2000 "
595	Acido ascórbico	1000 "
	Clorhidrato de aneurina	10 "
	5-fosfato sódico de riboflavina	15 "
	Nicotilamida	80 "
600	Clorhidrato de piridoxina	10 "
	Cafeína	400 "
	Sorbitol (70%)	50.000 "
	Sacarina sódica	2 "
	Esencia	suficiente
605	Hidróxido sódico	lo suficiente hasta pH 3.5
	Agua	hasta 100 ml



264510

610

Se disuelven las vitaminas en la solución de sorbitol. Se disuelven 0,4 g. de cafeína en una solución de 2 g. de ácido succínico en 40 ml. de agua, después de lo cual se mezclan las dos soluciones y se añaden removiendo sulfato ferroso, sustancias aromáticas y sacarina sódica. Se regula el pH de la solución resultante sobre 3.5 y se diluye con agua la solución hasta 100 ml.

615

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Suecia el 3 de Febrero de 1.960, bajo el número 1012/60, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de la Unión.

REIVINDICACIONES

620

1). Método para la preparación de preparados de hierro de elevado poder de absorción administrables por vía bucal, caracterizado por comprender una mezcla de un compuesto ferroso con más de una cantidad equivalente de un promotor de absorción de hierro elegido en la clase constituida por ácido succínico, una sal de ácido succínico o anhídrido succínico, siendo fisiológicamente inocuo y fácilmente soluble en los líquidos gástricos e intestinales tanto dicho compuesto ferroso como dicho promotor.

625

630

2). Método para la preparación de preparados de hierro de elevado poder de absorción, según la reivindicación 1), caracterizados por comprender una mezcla de compuesto ferroso elegido en la clase constituida por sulfato ferroso, cloruro ferroso, gluconato ferroso y complejo de sulfato ferroso y glicina, juntamente con un promotor de absorción de hierro elegido en la clase constituida por ácido succínico, anhídrido succínico, succinato sódico, succinato amónico, y succinato magnésico.

635

3). Método para la preparación de preparados farmacéuticos de



64510

640 hierro administrables por vía bucal en forma sólida, preferible  
mente de tableta o de cápsula que contiene material susceptible  
de absorción, caracterizado por comprender una mezcla de un  
compuesto ferroso juntamente con más de una cantidad equivalente  
de un promotor de absorción de hierro elegido en la clase cons  
tituida por ácido succínico, una sal de ácido succínico o anhí  
drido succínico, siendo fisiológicamente inocuos y fácilmente  
solubles en los líquidos gástricos e intestinales dicho compues  
to ferroso y dicho promotor.

645 4). Método para la preparación de preparados farmacéuticos de  
hierro administrables por vía bucal según la reivindicación 3),  
caracterizado por comprender el compuesto ferroso y el promotor  
mezclados con un vehículo no tóxico.

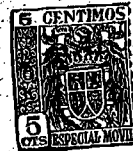
650 5). Método de preparación de un agente terapéuticamente eficaz  
para tratar la deficiencia de hierro en los animales, caracte  
rizado por estar constituido por una mezcla según las reivindi  
cadas en cualquiera de las anteriores reivindicaciones.

655 6). Método para la preparación de preparados de hierro para uso  
bucal provistos de gran capacidad de absorción por las membra  
nas mucosas del lumen gastrointestinal, caracterizado por la  
adición a un compuesto ferroso, fácilmente soluble en los líqui  
dos gástricos e intestinales, de un agente promotor de absor  
ción fácilmente soluble en las condiciones de absorción existen  
tes, que comprende ácido succínico o una sal del mismo en una

660 cantidad más que equivalente de la cantidad de compuesto ferro  
so, elaborándose la mezcla así resultante, de una manera comun  
mente conocida, en preparados farmacéuticos listos para el uso.

7). Método según la reivindicación 6), caracterizado por mezclar  
se sulfato ferroso, cloruro ferroso, gluconato ferroso o comple

264510



- 665 jo de sulfato ferroso y glicina con ácido succínico, anhídrido succínico, succinato sódico, succinato amónico o succinato magnésico.
- 8). Método según cualquiera de las reivindicaciones 6) y 7), caracterizado por añadirse el promotor en una cantidad hasta 24 equivalentes de promotor por equivalente de hierro
- 670 9). Método según cualquiera de las reivindicaciones 6) a 8), caracterizado por la adición de un vehículo farmacéutico como medios de relleno, de liga, lubricantes y desintegrantes.
- 10). Método según cualquiera de las reivindicaciones 6) a 9), caracterizado por la adición de agentes de actividad superficial, reguladores de pH, vitaminas, esencias de sabor, azúcar y similares.
- 675 11). Método para tratar la deficiencia de hierro caracterizado por comprender la administración a las personas o animales que padecen de deficiencia de hierro, por vía bucal, de un preparado de hierro como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1) a 6).
- 680 12). Método para la preparación de un preparado farmacéutico de hierro administrable por vía bucal, caracterizado por comprender la preparación de una tableta que contiene un compuesto ferroso elegido en la clase constituida por el sulfato ferroso, cloruro ferroso, gluconato ferroso y complejo de sulfato ferroso y glicina y un promotor elegido en la clase constituida por ácido succínico, anhídrido succínico, succinato sódico, succinato de amonio y succinato de magnesio, si se desea en mezcla con un vehículo farmacéutico y/o agentes de superficie activa, reguladoras de pH, vitaminas, esencias de sabor o azúcar.
- 685 690 13) METODO PARA LA PREPARACION DE PREPARADOS DE HIERRO DE ELEVADO PODER DE ABSORCION.



264510

695

Esta Memoria consta de veinticinco hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 31 de Enero de 1.961

*Cacero*