

271498

P.- 20.791

AA1591/ih



25

25 ABR. 1962

271498

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

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

formulada el 25 de Octubre de 1961, con el Nº 271498

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de AKTIEBOLAGET ASTRA, APOTEKARNES KEMISKA -
FABRIKER, entidad sueca, establecida en Södertälje, -
Suecia.

por:

" UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE UNA
COMPOSICION QUE CONTIENE HIERRO APROPIADA
PARA INYECCION INTRAMUSCULAR "

Este invento se refiere a preparaciones -
de hierro apropiadas para inyección intramuscular y a
un método para la fabricación de dichas preparaciones.

En determinados estados de deficiencia en
5 hierro, esto es, aquéllos que no reaccionan satisfacto
riamente al hierro administrado por vía oral o que no
toleran dicho tratamiento, el hierro debe administrarse
parenteralmente, con objeto de obtener una respues-
ta terapéutica suficientemente rápida.- Existen en el
10 mercado muchas preparaciones de hierro para inyección



intravenosa.- Una de éstas está formada esencialmente por una solución acuosa de óxido de hierro con sacaro-
sa; otra, está formada por una solución acuosa de un -
complejo neutro, de peso molecular elevado, de hierro_
5 y un hidrato de carbono.- Cuando se inyecta hierro --
por vía intravenosa, se consigue un empleo casi comple-
to del hierro inyectado, pero este método supone un nú-
mero considerable de desventajas, por ejemplo, la pro-
pia inyección debe realizarse de acuerdo con una técni-
ca especial de inyección, lo que requiere una gran ha-
10 bilidad para evitar la inyección paravenosa (esto es,
la inyección fuera de la vena), en cuyo caso, se causa
un dolor intenso y una decoloración duradera.- Otra -
desventaja es que el paciente no debe tener venas ma-
15 las ni profundas.- De vez en cuando, se han provocado
otras lesiones e incluso, se ha causado la muerte por_
Shock como consecuencia de la inyección intravenosa de
una solución de óxido de hierro con sacarosa.

Aunque las preparaciones de hierro para -
20 uso intravenoso pueden administrarse por vía intraveno-
sa sin ningún efecto tóxico grave, son inadecuadas pa-
ra inyecciones intramusculares o subcutáneas por diver-
sas razones.- Así, el óxido de hierro con sacarosa, cita-
do anteriormente, posee una elevada presión osmótica y
25 reacción básica, lo que dá lugar a dolor durante la in-
yección, inflamación y una resorción poco satisfactoria.

En la actualidad, solamente existen en el
mercado unas pocas preparaciones de hierro que sean de
utilidad para inyección intramuscular.- Una de estas_
30 preparaciones contiene como constituyente activo un --

271498



complejo de bajo peso molecular de dextrano y hierro.-
Estas preparaciones, sin embargo, se ha demostrado que
producen determinados efectos secundarios perjudicia-
les, algunos de los cuales, presentan un carácter más
5 bien-grave.- Así, en muchos casos, se ha observado la
decoloración local de la piel alrededor del lugar de -
la inyección.- El peligro de decoloración puede redu-
cirse mediante el empleo de una técnica de inyección -
especial, bastante complicada, que comprende la dislo-
cación de la piel lateralmente antes de la inyección -
10 para evitar que la preparación inyectada en el músculo
a presión escurra hacia afuera, por la perforación, --
cuando se haya sacado la aguja.- Esta técnica, sin em-
bargo, va acompañada de una tendencia de la preparación
15 inyectada a retroceder y a acumularse entre el músculo
y la piel.- Requiere, asimismo, práctica y experien-
cia, y, aun cuando se emplee, se obtiene decoloración
en el sitio de la inyección, en el 25% de los casos --
tratados (véase Acta Médica Scandinávica Suppl. 342, -
20 Karlefors T. y Norden A. "Studies on iron-dextran complex"),
lo cual es una desventaja considerable.- Se ha indica-
do, asimismo, (por los mismos autores), que, en algunos
casos, la inyección intramuscular de hierro-dextrano -
provoca otros efectos secundarios, como fiebre, dolor
25 de cabeza, náuseas, vómitos y escalofríos, en especial,
al cuarto día de un tratamiento que comprenda inyeccio-
nes diarias.- Por otra parte, se ha demostrado, median-
te el empleo de una preparación hierro-dextrano, marca-
da con Fe⁵⁹, que el hierro inyectado permanece en la -
30 región inyectada durante un periodo de tiempo muy largo.

271498

25



Otro hecho que puede ser un grave inconveniente, lo han indicado los ensayos realizados por Richmond (véase -- Brit. Med. J. 1., (1959) p. 947, repetido en Sv. Läkartidning 57, No. 5, pp. 289-290 (1960)); Richmond ha observado cáncer en los lugares de inyección en ratas que habían recibido inyecciones intramusculares de soluciones hierro-dextrano.- Los ensayos realizados por Richmond se repitieron por Haddow en ratones (véase Ciba -- Foundation Symposium on Carcinogenesis, London 1959, pp. 30C-306) y Haddow y Horning (J. Nat. Cancer Inst. 24 -- (1960) p. 109), quienes llegaron a la misma conclusión. Los autores consideran que el complejo hierro-dextrano es cancerígeno y que la retención de hierro en la región de la inyección parece ser de importancia en relación con esto, ya que el dextrano de peso molecular elevado y, por consiguiente, de una reabsorción más lenta que el dextrano de peso molecular inferior, dá lugar a más tumores.

El presente invento proporciona una preparación de hierro inyectable por vía intramuscular, para su uso en el hombre y en veterinaria, que no está sujeta a las desventajas de las preparaciones antiguas, produce una resorción muy rápida, está exenta de reacciones locales o lesiones de los tejidos y produce una buena respuesta hematológica.- La preparación del invento, por otra parte, no tiene tendencia a provocar sarcoma en el lugar de la inyección, incluso después de inyecciones repetidas.

Las nuevas preparaciones de hierro del invento comprenden una dispersión en agua de un complejo

271498



de hierro trivalente y dos componentes no tóxicos, diferentes, formadores de complejo, uno de los cuales comprende una hexita o un derivado o un producto de oxidación de la misma o una mezcla de dos o más de ellos, y el otro comprende un ácido hidroxí-carboxílico; la dispersión puede contener, a voluntad, un estabilizador de la dispersión, soluble en agua, fisiológicamente inocuo. El invento comprende, asimismo, composiciones secas, -- que comprenden, como constituyente activo, un complejo de hierro del tipo descrito, a partir de cuyas composiciones, pueden prepararse fácilmente las nuevas preparaciones de hierro.

Las nuevas preparaciones de hierro del invento son fácilmente solubles a valores fisiológicos -- del pH y son suficientemente estables para la esterilización en autoclave.

El hierro en la preparación debe hallarse en la forma trivalente, ya que los compuestos ferrosos no producen la estabilidad deseada.- Para la preparación del complejo, son apropiados los siguientes compuestos férricos:

a) Sales férricas solubles en agua, por ejemplo, cloruro, nitrato, sulfato y acetato férrico, y sales dobles, como, por ejemplo, sulfato férrico amónico, así como sus equivalentes químicos.

b) Sales férricas básicas, que se preparan disolviendo hidróxido férrico en una solución de una sal férrica; soluciones férricas dializadas; e hidróxido férrico recién precipitado y lavado.

c) Compuestos férricos que formen hidróxido fé-

271498



rico cuando se alcalinicen en presencia de dextrina.

De éstos, el compuesto preferido es el --
cloruro férrico.

Las composiciones secas contienen, de pre
5 ferencia, 5-30%, especialmente, 12-16% en peso, de hie
rro, y las soluciones inyectables contienen, de prefe
rencia, 5-60 mg de hierro por mililitro, en especial, -
unos 50 mg de hierro por mililitro.- Es conveniente, -
desde luego, que la concentración de hierro en la solu
10 ción de inyección sea lo más elevada posible, con obje
to de que el volúmen inyectado pueda ser pequeño.- En
algunos casos, sin embargo, pueden ser más adecuadas -
preparaciones menos concentradas.

La hexita componente del complejo debe --
15 ser capaz de formar un complejo con el hierro trivalen
te en solución acuosa, a un pH en el intervalo de 5-10,
de preferencia, de 8,0-8,4.- Puede formarse con hexi-
tas, como la dulcita, idita, manita y sorbita, pero es
posible, asimismo, utilizar con este fin derivados de -
20 la misma, como éteres y ésteres, por ejemplo, la hidro
xipropilsorbita.- También pueden emplearse como compo
nente tipo hexita productos de oxidación que se forman
calentando hexitas o derivados de las mismas, a pH 5-10,
como el ácido glucurónico, así como mezclas de las sus
25 tancias mencionadas.

El ácido hidróxi-carboxílico componente -
del complejo debe derivarse de un ácido hidroxí-carboxí
lico que no sea tóxico y forme un complejo con el hierro
trivalente a valores del pH en el intervalo de 5-10.--
30 Se prefieren el ácido cítrico y el ácido glucónico, pe

271498



25 ABR 1964

ro también pueden emplearse convenientemente ácidos co
mo el ácido tartárico y el ácido málico.- Puede utili
zarse también el ácido láctico, pero este ácido no po
see tan buenas propiedades como los ácidos de los dos
5 grupos que acaban de citarse.

Como estabilizadores de la dispersión, se
prefieren dextrinas que contengan un número de grupos
reductores correspondientes a 40-200 mg de glucosa por
gramo de dextrina, debido a su excelente compatibilidad
10 en el organismo, pero pueden utilizarse, convenientemen
te, otros hidratos de carbono solubles en agua, por --
ejemplo, glucosa, sacarosa o fracciones de dextrano de
bajo peso molecular.

Aunque la magnitud molecular y la estruc
15 tura del complejo activo de hierro, presente en la com
posición, no se ha determinado completamente, es proba
ble que la composición contenga un complejo en el que
el componente ácido hidroxicarboxílico y el componente
hexita estén unidos directamente al átomo de hierro y
20 que la preparación forme una dispersión de bajo peso
molecular en agua, con un peso molecular medio que no
exceda de 5.000.

El tamaño de partícula de las nuevas com
posiciones de hierro, preferentemente, debe ser tal --
25 que, por lo menos, la mayor parte y, en especial, más
del 90% en peso de las partículas tenga una constante
de sedimentación menor de 17×10^{-13} sec., de preferen
cia, menor de 14×10^{-13} segundos, determinándose la cons
tante de sedimentación por una solución salina fisioló
gica que contenga un miligramo de hierro por mililitro
30

271408



en una ultracentrifuga 900 segundos después de que el rotor haya alcanzado una velocidad constante de 59.780 revoluciones por minuto.- Por electroforesis de una solución de la preparación, ésta puede dividirse en tres constituyentes que contengan hierro, dos de los cuales, por lo menos, contienen el hierro en forma completa y emigran lentamente hacia el ánodo.- De los dos constituyentes de hierro del complejo que emigran mencionados, el que lo hace más rápidamente, que asciende a un 6%, es dializable.

Las nuevas preparaciones de hierro pueden obtenerse directamente, pero, normalmente, se preferirá preparar primero la composición seca y después obtener la preparación cuando se precise, sometiendo la dispersión a un tratamiento en autoclave para esterilizarla antes de su empleo.- Mediante el empleo de este último procedimiento, es posible almacenar la preparación durante un largo período de tiempo, ya que la composición seca es muy adecuada para almacenar.

La composición seca puede, por ejemplo, prepararse del siguiente modo.- Una solución acuosa del compuesto férrico se añade, generalmente, con agitación a una solución acuosa, que puede hallarse a una temperatura de 18-100°C, de preferencia, 50-70°C, que contenga el componente hexita (p.e. 2-20%) y el ácido carboxílico (p.e. 1-10%) y, si se desea, el estabilizador de la dispersión fisiológicamente inocuo (p.e. 20-50%) (Excepto que se indique otra cosa, todas las proporciones en esta memoria son en peso).- El compuesto férrico se añade, preferentemente, en cantidad suficien

271498



te para conseguir, a lo sumo, 35 moles, de preferencia, por lo menos, 1 mol, de compuesto férrico por mol de hexita.- El compuesto férrico se añade, de preferencia, en porciones, y el pH de la solución se ajusta a 5-10, de preferencia, 7, después de la adición de cada porción.

Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se lleva a cabo la precipitación, de preferencia, por adición de alcohol u otro producto no disolvente del complejo, por ejemplo, en una cantidad de 2 a 4 veces el volúmen de la mezcla.- El precipitado formado se separa, se purifica por repetida disolución, precipitación y lavado y, finalmente, se seca.- Si la solución ha de utilizarse directamente, el complejo no se precipita y la solución se esteriliza antes de su empleo.

Durante la purificación del precipitado, la redisolución se lleva a cabo, convenientemente, con agua mezclada con una pequeña cantidad del ácido hidroxicarboxílico formador del complejo.- Cuando la solución es completa, el pH se ajusta de nuevo a 5-10.- La solución así formada se calienta a 60°C, aproximadamente, y el precipitado se añade a la misma con agitación. Como líquido de lavado para el precipitado, se utiliza, convenientemente, alcohol.

La purificación es necesaria, con objeto de obtener un grado suficiente de pureza para la inyección intramuscular, sin ningún peligro de efecto secundario.- Después del proceso de purificación, la preparación obtenida puede desecarse, de preferencia, en vacío.

271498



5 Cuando se prepara una solución para inyección, se añade, de preferencia, una cierta cantidad del componente hexita al agua destilada empleada para preparar la solución.- Esta cantidad adicional de hexita es de utilidad porque parte del azúcar se pierde durante las diferentes fases de purificación para obtener la preparación seca.- Así, puede obtenerse una solución para inyección preparando una solución acuosa que contenga 70-110 g de hexita por litro de solución, calentando la solución a unos 60°C, con agitación, y añadiendo, a continuación, la preparación seca en porciones, continuando la agitación hasta que la solución alcance la concentración de hierro deseada.- Cuando se ha añadido toda la preparación seca, la solución se mantiene a 60°C durante otra hora, continuando la agitación.- Entonces, se ajusta el pH de la solución a 8,0 - 8,4, de preferencia, a 8,2, y la solución se enfría a temperatura ambiente, se filtra, se fracciona y se esteriliza en un autoclave a 120°C, durante unos 20 minutos.

20 De acuerdo con los experimentos realizados, el grado de absorción alcanzado parece ser independiente del valor del pH de la solución de inyección antes del tratamiento en autoclave, siempre que este pH se halle entre 5 y 10.- Se ha encontrado que el pH de la solución de inyección cambia durante el tratamiento en autoclave, de modo que los valores elevados de pH disminuyen y los valores bajos de pH aumentan.- Con objeto de obtener un valor del pH de, aproximadamente, 7,5, es decir, el valor del pH en la musculatura y en la sangre, el pH de la solución de inyección antes del tratamiento

271498



en autoclave debe hallarse entre 8,0 y 8,4.- Se ha de
mostrado que es especialmente adecuado un valor del pH
de 8,2.

5 Se han realizado amplias investigaciones
sobre las propiedades de las preparaciones en las con-
diciones de empleo y, al mismo tiempo, las preparacio-
nes se han sometido a investigaciones farmacológicas y
clínicas.

10 Ensayos de precipitación han demostrado --
que la preparación es totalmente estable al valor del
pH de la sangre.- No se ha indicado ningún efecto he-
molítico.- El efecto de la preparación sobre la coagu-
lación de la sangre ha sido determinado in vivo, en co-
nejos, en dosis que corresponden a las dosis terapéuti-
cas para el hombre, así como in vivo en el hombre; no-
15 se observó ningún efecto sobre la coagulación al cabo-
de una hora después de la inyección.

20 Se determinó la toxicidad aguda de la pre-
paración mediante la administración subcutánea e intra-
venosa a ratas albinas.- Se utilizaron machos con un
peso de 17-24 g.- Las concentraciones de las solucio-
nes inyectadas, que se diluyeron con solución salina -
fisiológica, correspondieron a 0,5% de hierro.- El nú-
mero de animales en cada ensayo se hallaba entre 120 y
25 160.- En total, se utilizaron 420 animales.- El pe-
riodo de observación fué de 7 días.- La DL_{50} (dosis -
letal media), en la administración subcutánea, corres-
pondió a 36 mg por kg de peso de cuerpo, en la adminis-
tración intraperitoneal, a 50 mg por kg de peso de --
30 cuerpo, y en la administración intravenosa, a 35 mg --

271498

25



por kg de peso de cuerpo.- No existía diferencia esta-
dística importante entre estas tres vías de administra-
ción.- Se determinó también la toxicidad mediante la
administración intramuscular en ratas y administración
5 intramuscular e intravenosa en conejos, y los valores
obtenidos de DL_{50} fueron de la misma magnitud que las-
dosis en ratones.

No se han observado propiedades antigénas
que sean de importancia práctica, ya que las reaccio-
10 nes sistémicas perjudiciales, descritas para las prepa-
raciones antiguas, son probablemente de origen alérgi-
co.

Se observó el transporte de hierro desde
el lugar de la inyección, después de inyectar las solu-
15 ciones de la preparación, así como después de inyectar
soluciones que contenían un complejo comercial hierro-
dextrano.- Se administraron inyecciones intraglúteas
profundas, con dosis de 20 mg de Fe (0,4 ml) por kg de
peso de cuerpo, en conejos que pesaban 2-3 kg.- Se ma-
20 taron los animales, al cabo de tiempos diferentes des-
pués de las inyecciones, y se hizo la disección de los
músculos glúteos de la pata.- La musculatura y la piel
de alrededor del lugar de la inyección se oxidaron por
vía húmeda con ácido sulfúrico y ácido nítrico y se de-
25 terminó, a continuación, el contenido en hierro, por
medio de un método colorimétrico con sulfocianuro.- Se
encontró que la preparación se había absorbido muy rá-
pidamente, habiéndose separado del lugar de la inyec-
ción el 70% del hierro introducido, al cabo de sólo --
30 tres horas después de la inyección, mientras que, en el

271493

25



mismo período de tiempo, solamente se había absorbido el 5% del complejo comercial hierro-dextrano.- La llamada "fase rápida de absorción" de la preparación del invento fué completa al cabo de unas 24 horas, cuando, aproximadamente, el 15% del hierro inyectado se encontraba en el lugar de la inyección, mientras que esta fase para el complejo comercial hierro-dextrano era todavía incompleta al cabo de unas 72 horas, cuando quedaba en el músculo, aproximadamente, el 20% del hierro (véase la figura 1 de los esquemas adjuntos, en la que se representa el tanto por ciento de hierro absorbido en función del tiempo).

El contenido en hierro del suero se determinó en experimentos con conejos a intervalos de tiempo diferentes, después de la inyección intramuscular de la preparación del invento y de hierro-dextrano, en dosis de 1,5 mg de hierro por kg de peso de cuerpo.- Se administraron inyecciones intraglúteas profundas y, a continuación, se tomaron muestras de sangre de la vena marginal de la oreja.- Se determinó el contenido en hierro de 1 cc del suero, principalmente, por el método descrito por Heilmeyer y Plötner (1937).- Los resultados se observan en la figura 2 de los esquemas, en la que se representa la cantidad de hierro en mg por 100 cc de suero, frente al intervalo de tiempo después de la inyección en horas.- Según puede observarse, la resorción del hierro inyectado por vía intramuscular, mediante la preparación de acuerdo con el invento, se refleja muy rápidamente en un aumento del hierro en el suero.- Con el complejo hierro-dextrano, se ob-

271498



tiene también un aumento del hierro en el suero, pero los valores máximos no se alcanzan hasta después de 6 horas, por lo menos.- Con objeto de investigar con más detalle las condiciones durante la primera hora después de la inyección, se tomaron más muestras de sangre en otro ensayo, durante este tiempo.- Los resultados se indican en la figura 3 de los esquemas, en la que se observa que la concentración máxima del hierro en el suero, con la preparación de acuerdo con el invento, se alcanzó al cabo de unos 20 minutos solamente y que este valor máximo permaneció inalterado durante otros 30 minutos después de la inyección.- Los valores determinados después de la inyección de la preparación hierro-dextrano, no presentan ningún aumento apreciable durante este período de tiempo.

Se han realizado, asimismo, ensayos correspondientes con la preparación del invento en el hombre y los resultados de estos ensayos se indican en la figura 4 de los esquemas.- Se administraron 25, 50 y 100 mg de hierro por vía intramuscular profunda en la zona glútea de 12 personas sanas.- Se tomaron muestras de sangre de la vena antes y después de diversos períodos de tiempo después de las inyecciones.- Como se deduce de las gráficas, el contenido en hierro del suero aumentó inmediatamente después de la inyección, alcanzó su máximo al cabo de unas 2 horas y, a continuación, descendió gradualmente.

Se realizaron, asimismo, ensayos en el hombre, con objeto de determinar la capacidad del suero para combinar hierro no saturado (UIBC), empleándose

271498

25



un método publicado por Cartwright y Wintrobe (1940).-

Los resultados indican que la UIBC disminuyó como consecuencia de las inyecciones.- La capacidad de combinar hierro de la transferrina fué la más pronunciada -- después de dosis de 50 y 100 mg.- La preparación del invento contiene, por tanto, un componente de hierro -- con tales propiedades que puede reaccionar inmediatamente con transferrina y se diferencia también, en este aspecto, del hierro-dextrano comercial.

10. Con objeto de determinar la tolerancia de la preparación, su efecto terapéutico y posibles efectos secundarios, se han realizado investigaciones clínicas, en las que la preparación se ha comparado con una solución que contenga hierro-dextrano.- Ambas preparaciones contenían 50 mg de hierro por cm^3 y se administraron por vía intramuscular profunda en la región glútea en dosis de 100 mg de hierro por inyección.- Las inyecciones se administraron diariamente, en lados alternos, durante un periodo de 10 días (en total, 1000 mg de hierro).- La prueba estaba formada de 65 pacientes con el criterio clínico normal de falta de hierro estabilizada y grados muy variables de anemia.- Para determinar el efecto terapéutico, la prueba se dividió en tres subgrupos.- Un paciente sí y otro no se trataron con la preparación del invento y el resto con hierro-dextrano.- En estas investigaciones, se determinaron los valores Hb (hemoglobina), recuento de eritrocitos, recuento de reticulocitos y hierro del suero, y se controlaron, continuamente, la velocidad de sedimentación, sedimento urinario, nitrógeno no proteínico y las fun-



ciones del hígado y renal.- El efecto terapéutico se valoró mediante la determinación del recuento de reticulocitos y aumentos de hemoglobina y hierro del suero. Los valores obtenidos para el recuento de reticulocitos, aumento de hemoglobina y aumento del hierro del suero fueron esencialmente idénticos para las dos preparaciones, en los tres subgrupos de pacientes.

Durante el tiempo de la investigación, se anotaron también los efectos secundarios, como el ascenso de la temperatura, náuseas, vómitos y escalofríos.

En el grupo de 35 pacientes tratados con hierro-dextrano se observó, después de la última inyección, en un paciente, una reacción sistémica consistente en un ascenso de la temperatura a 38,2°C.- Otro paciente tuvo que interrumpir el tratamiento, debido a las intensas reacciones locales en el lugar de la inyección, combinada con una sensación general de enfermedad y aumento de la temperatura a unos 38°C.- Además de estos dos pacientes, otros seis tuvieron dolores, no sólo en el lugar de la inyección sino por todo el muslo; cuatro de éstos tuvieron que guardar reposo y, dos de ellos, tuvieron incluso que estar en la cama durante un par de días.- En los dos casos, últimamente citados, las nalgas y muslos presentaron un enrojecimiento pronunciado y una intensa blandura, aunque no se observó la decoloración local de la piel en el lugar de la inyección; esto puede haber sido debido al hecho de que la dosis de hierro era baja (100mg por inyección).- Se observaron, por tanto, reacciones sistemáticas, aproximadamente, en el 23% de los pacientes tratados con hie-

271498



erro-dextrano.

En el grupo de pacientes tratados con la preparación del invento, se observó una ligera reacción local en cinco de los cuarenta pacientes, inmediatamente después de la inyección; ésta se presentó por una sensación de tensión y una blandura moderada, al tacto, en el lugar de la inyección, y era debido, probablemente, al efecto hipertónico de la preparación.-

La blandura disminuyó en poco tiempo y era comparable a la sensación después de una inyección de penicilina o de vitaminas intramuscular.- En ningún caso, la reacción fué de tal naturaleza que tuviera que ser interrumpido el tratamiento.- En ningún caso, se observó decoloración de la piel ni síntomas de irritación local.-

Dos pacientes, ajenos a esta prueba, toleraron la preparación a pesar de tener las funciones renales muy reducidas.

Resumiendo, se ha demostrado que la absorción de la nueva preparación por el músculo es muy rápida, considerablemente mayor que la de hierro-dextrano.- La buena absorción se refleja en un aumento del hierro en el suero, que es considerable al cabo de sólo cinco minutos y a los 20 minutos, aproximadamente, ha alcanzado un máximo, mientras que el hierro-dextrano no alcanza su máximo hasta pasadas muchas horas.- Se supone que el hierro-dextrano se absorbe a través de los vasos linfáticos y que es dependiente del foco local de inflamación causado por él en el lugar de la inyección (llamada absorción reactiva).- Es probable que los constituyentes de peso molecular elevado, de

271498



la preparación del invento, que, sin embargo, tienen pe-
so molecular considerablemente menor que el hierro-dex-
trano, se absorban también linfáticamente en un cierto
grado, mientras que, los constituyentes de bajo peso mo-
5 lecular, pueden absorberse a través de los vasos sangui-
neos.- La parte principal del hierro, en la preparación
del invento, se halla presente en forma de constituyen-
tes que se absorben inmediatamente, sin necesidad de --
que empiece primero un proceso local de irritación in-
10 flamatoria, y esto puede ser debido a que el peso mole-
cular es menor que el del hierro-dextrano.- Además de
estos constituyentes de hierro, la nueva preparación --
contiene, asimismo, una pequeña cantidad de hierro dia-
lizable, que tiene la capacidad de formar complejos con
15 transferrina.- Este hierro dializable es de especial -
importancia, ya que el complejo hierro-transferrina pue-
de utilizarse directamente en la eritropoyesis; los cons-
tituyentes de peso molecular superior pueden absorberse
por el sistema reticuloendotelial para su posterior re-
20 distribución y metabolismo.

El invento se ilustra por los ejemplos si-
guientes:

EJEMPLO I

25 Preparación de la composición seca

30 cc de sorbita al 70% (en volúmen) se di-
solvieron en 225 cc de agua destilada, después de lo -
cual, se añadieron 75 g de dextrina y la mezcla se ca-
lentó a 60°C, con agitación.- Una vez disuelta la dex-
30 trina, se añadieron 10,5 g de ácido cítrico cristaliza

271498



do.- Se disolvieron 45 g de hidróxido sódico en 225 cc. de agua destilada (solución III) y, de esta solución, se añadieron 22,5 cc a la solución primeramente citada de sorbita, dextrina y ácido cítrico (solución I).- A --
5 continuación, la solución II, que contenía 84 g de cloro férrico hexahidrato, disueltos en 115 cc de agua destilada, se añadió a la solución I en ocho porciones, agitando la solución I y manteniéndola a una temperatura de 60°C.- Después de cada una de estas adiciones, --
10 la mezcla de reacción se neutralizó con 23 cc de solución III.- El tiempo de cada adición fué de un minuto. Después de la octava neutralización, el pH fué 6,95.- Este se ajustó a 8,2, mediante la adición de 7,3 cc de solución III.- La solución se calentó con agitación --
15 durante otros 30 minutos y, a continuación, se enfrió a 30°C y se diluyó hasta un volumen de 675 cc con agua destilada.

A la solución diluida, se le añadieron --
20 2.025 cc de etanol al 83% (en volumen), agitando la solución, y se continuó la agitación durante cinco minutos más.- Cuando el precipitado formado se había sedimentado, las aguas madres se decantaron y el precipitado se lavó con 150 cc de etanol al 66%.- El precipitado lavado se disolvió a una temperatura de 60°C en 450 --
25 cc de agua destilada, que contenía 3 g de ácido cítrico cristalizado, después de lo cual, el pH se ajustó a 8,2 con 2 cc de solución III.- Al cabo de media hora, la solución se enfrió a 30°C y se filtró a través de un papel de filtro doble, diluyéndola con agua destilada hasta un volumen de 675 cc.
30

271498



A la solución filtrada, se le añadieron -
2.025 cc de etanol al 83%, agitando la solución.- La
agitación se continuó durante 10 minutos, después de -
lo cual, el precipitado formado se dejó sedimentar.-
5 Al cabo de 20 minutos, se decantaron las aguas madres.
El precipitado se lavó dos veces con etanol al 63% y -
tres veces con etanol sin diluir y, a continuación, se
secó en vacío a una temperatura de 45-50°C.- Se obtu-
vieron 100 g de la preparación seca, con un contenido
10 en hierro de 16,1%.

Preparación de la solución de inyección

15 cc de sorbita al 66,7% se disolvieron
en 105 cc de agua destilada y se calentaron a 60°C. --
15 47,0 g de la preparación seca se añadieron en porcio-
nes con agitación, después de lo cual, la mezcla, agi-
tándola todavía, se mantuvo a 60°C durante una hora más.
El pH de la solución fué de 7,85.- La solución se en-
frió a temperatura ambiente y, a continuación, se dilu-
20 yó con agua destilada hasta un volumen de 150 cc.- La
solución diluida se filtró a través de una capa delga-
da de un coadyuvante de filtración refinado (Theorit -
No. 3), con doble papel de filtro, en una nucha.- La
solución filtrada se filtró de nuevo a través de un --
25 filtro Celas, en condiciones estériles, y se distribu-
yó en ampollas, que se esterilizaron, a continuación,-
en un autoclave a 120°C durante 20 minutos.- Las solu-
ciones de hierro esterilizadas tenían un contenido to-
tal de hierro de 51,2 mg por cc, un valor del pH de --
30 7,4, una viscosidad de 9,6 centipoises a 20°C y un des

271498

25



censo del punto de congelación de 2,44°C: eran estériles, no pirógenas y tenían una absorción del 86% en conejos después de inyectar una dosis de 20 mg de hierro por kg de peso de cuerpo.

5

EJEMPLOS II-VII

Se realizaron ensayos de absorción con contenidos variables de hexita en la preparación seca, no efectuando más adiciones de hexita durante la preparación de la solución de inyección.- Por lo demás, el procedimiento fué idéntico al descrito en el Ejemplo I.- Los resultados se indican en la Tabla siguiente:

10

T A B L A I

15

	<u>Mililitros de sorbita al 70% por kilogramo de preparación seca</u>	<u>Absorción por el músculo de conejo %</u>
	II 34	43
	III 100	47
20	IV 155	62
	V 300	72
	VI 557	74
	VII 260 g de sorbita anhidra pulverizada	81

25

EJEMPLO VIII

Se obtuvo una preparación seca, en la forma descrita en el Ejemplo I, excepto que no se añadió ningún ácido carboxílico formador de complejo y que la base y el hierro se añadieron en porciones, añadiéndose la base antes de la adición del hierro.- Cuando se ha

30

271408

20 ABO



bía añadido todo el hierro, el pH se ajustó a 9,8.-
Después de la primera precipitación con cuatro volúme-
nes de alcohol, el precipitado se redisolvió en agua -
pura.- El pH de la solución obtenida fué 10,4, que se
5 ajustó a 9,5 con HCl 2N, después de lo cual, se obtuvo
una preparación seca por reprecipitación, lavado y se-
cado, en la forma descrita en el Ejemplo I.- De esta
preparación, se obtuvo una solución de inyección esté-
ril, en la forma descrita en el Ejemplo I, efectuándo-
10 se una nueva adición de sorbita, correspondiente a 100
cc de una solución de sorbita al 70% por litro de solu-
ción de inyección.- La solución produjo una absorción
por el músculo del conejo del 45%.

EJEMPLO IX

15

Se obtuvo una preparación seca, tal como
se describió esencialmente en el Ejemplo VIII, excepto
que se añadió a la mezcla de reacción ácido cítrico en
una cantidad correspondiente a un contenido de 28,9 g
20 por kg de la preparación seca y que la solución de hie-
rro se añadió antes de la adición de la base.- Cuando
se había añadido el compuesto férrico y la base, el va-
lor del pH de la mezcla se ajustó a 9,9 y la precipita-
ción se llevó a cabo con cuatro volúmenes de etanol.--
25 Después de disolver en agua destilada, reprecipitar con
etanol, lavar y secar, se obtuvo una preparación seca
de la que se preparó una solución de inyección, en la
forma descrita en el Ejemplo VIII.- Esta solución pro-
dujo una absorción por el músculo de conejo del 49%.

30



25 A

7148

EJEMPLO X

Se obtuvo una preparación seca en la forma descrita en el Ejemplo IX, excepto que se añadieron 71,7 g de ácido cítrico por kg de preparación seca, y el valor del pH se ajustó a 8,2 en la mezcla de reacción, después de la adición del compuesto férrico.- A continuación, se preparó una solución de inyección, estéril, en la forma descrita en el Ejemplo VIII, a partir de la preparación seca obtenida.- Esta solución de inyección tenía una absorción del 78% por el músculo del conejo.

EJEMPLO XI

Se obtuvo una preparación seca en la forma indicada en el Ejemplo X, excepto que se añadieron 97,7 g de ácido cítrico por kg de preparación seca.- Se preparó una solución de inyección, estéril, a partir de la preparación seca, en la forma descrita en el Ejemplo VIII, y produjo una absorción por el músculo del conejo del 81%.

EJEMPLO XII

Se obtuvo una preparación seca en la forma indicada en el Ejemplo X, excepto que se añadieron a la mezcla de reacción 100 g de ácido cítrico por kg de preparación seca y que, cuando el precipitado se redisolvió antes de la reprecipitación, se añadieron otros 28,7 g de ácido cítrico por kg de preparación seca.- Una solución de inyección, estéril, preparada en la forma descrita en el Ejemplo VIII, produjo una absorción del 92%

271498



por el músculo del conejo.

EJEMPLO XIII

5 Se obtuvo una preparación seca en la forma descrita en el Ejemplo X, excepto que se añadieron 92,3 g de ácido cítrico por kg de preparación seca a la mezcla de reacción y que, cuando el precipitado se redisolvió antes de la reprecipitación, se añadieron otros 92,3 g de ácido cítrico por kg de preparación seca.

10 Una solución de inyección, estéril, preparada en la forma descrita en el Ejemplo VIII, produjo una absorción del 94% por el músculo del conejo.

EJEMPLO XIV

15 Se obtuvo una preparación seca del siguiente modo.- Se disolvieron 21,0 g de manita, y 75,0 g de dextrina en 225 cc de agua destilada.- Después de disolver estos dos ingredientes a 60 C, se añadieron 10,5 g de ácido cítrico.- A la solución formada, se le añadieron 22,5 cc de una solución que contenía 45,0 g de hidróxido sódico en 225 cc de agua destilada.- A continuación, se añadieron en 8 porciones 84,0 g de cloruro férrico hexahidrato disueltos en 115 cc de agua destilada.- Después de la adición de cada porción, se añadieron a la mezcla de reacción 23 cc de la solución de hidróxido sódico.- Una vez terminada la adición de hierro y base, el pH de la mezcla de reacción se ajustó a 8,25.- La mezcla de reacción se mantuvo a 60°C durante otro período de unos 30 minutos, después de lo cual,

20

25

30 la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó

271498



a 675 cc y se mezcló con 2,7 litros de etanol al 83%.
Después que el precipitado se había sedimentado, las
aguas madres se separaron y el precipitado se trató --
con 150 cc de alcohol diluido a la misma concentración
5 de las aguas madres.- El precipitado se filtró con --
succión en una nucha, después de lo cual, se disolvió,
con agitación, a una temperatura de 50°C en 450 cc de
agua destilada que contenían 3 g de ácido cítrico cris-
talizado.- El valor del pH se ajustó a 8,3 y la cale-
10 facción se continuó durante algunos minutos.- A conti-
nuación, la solución se enfrió a 30°C, se filtró, se
diluyó a 675 cc y se precipitó de nuevo con 2,7 litros
de alcohol al 83%. Al cabo de media hora, las aguas
madres se separaron con succión y el precipitado se la
15 vó 2 veces con 150 cc de solución de alcohol de la mis-
ma concentración de las aguas madres y 3 veces con eta-
nol sin diluir.- El precipitado lavado se secó duran-
te 15 horas en vacío a una temperatura de 45-50°C.- El
rendimiento fué 110 g de la preparación seca, que te-
20 nía un contenido de hierro total de 15,9%.

47,0 g de la preparación seca obtenida se
añadieron en porciones a una solución de 10,5 g de ma-
nita en 105 cc de agua destilada a una temperatura de
65°C, con agitación.- Al cabo de una hora, la solución
25 obtenida se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó
con agua destilada hasta 150 cc.- La solución se fil-
tró, a continuación, a través de papel de filtro y un
filtro estéril, y se distribuyó en ampollas que se este-
rilaron en un autoclave, a una temperatura de 120°C,
30 durante 20 minutos.- La solución, que estaba dispuesta

271498

25



para la inyección, tenía un contenido de hierro total de 48,3 mg por cc, y un pH de 7,65, y produjo una absorción del 75% por el músculo de conejo.

EJEMPLO XV

5

Se obtuvo una preparación seca del siguiente modo.- Se disolvieron 7,0 g de dulcita cristalizada y 25,0 g de dextrina en 75 cc de agua destilada a 45°C; se añadieron, a continuación, 3,5 g de ácido cítrico.- A la solución formada, se le añadieron 7 cc de una solución de 15,0 g de hidróxido sódico en 75 cc de agua destilada.- A continuación, se añadió en 8 porciones, con agitación y calefacción continua, una solución de 28,0 g de cloruro férrico hexahidrato disueltos en 38 cc de agua destilada.- Después de la adición de cada porción, se añadieron a la mezcla de reacción 7,5 cc de la solución de hidróxido sódico.- Una vez completa la adición de cloruro férrico y base, el pH de la mezcla de reacción se ajustó a 8,25.- La mezcla se mantuvo a una temperatura de 45°C durante otros 30 minutos, después de lo cual, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó a 225 cc y se mezcló con 900 cc de etanol al 83%. - Después de sedimentado el precipitado, las aguas madres se separaron y el precipitado se trató, a continuación, con 50 cc de alcohol diluido hasta la misma concentración de las aguas madres.- El precipitado se filtró con succión hasta sequedad en una nucha y se disolvió, a continuación, a una temperatura de 60°C en 150 cc de agua destilada, que contenía 1,0 g de ácido cítrico cristalizado.- El

30

271498



25

valor del pH se ajustó a 8,3 y la calefacción se conti-
nuó durante algunos minutos.- La solución se enfrió,
a continuación, a 30°C, se filtró, se diluyó a 225 cc,
y se precipitó nuevamente con 900 cc de una solución -
5 de alcohol al 83%. - Al cabo de media hora, las aguas
madres se separaron con succión y el precipitado se la
vó dos veces con una solución de alcohol de la misma -
concentración que las aguas madres y tres veces con --
etanol sin diluir.- El precipitado lavado se secó du-
10 rante 15 horas en vacío, a una temperatura de 45-50°C.
Tenía un contenido de hierro total de 14,9%.

17,0 g de la preparación seca, así obteni-
da, se añadieron con agitación a una solución de 3,5 g
de dulcita en 40 cc de agua destilada, a una temperatu-
15 ra de 60°C.- Al cabo de una hora, la solución formada
se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua
destilada hasta un volumen de 50 cc.- Después de fil-
trar a través de papel de filtro y de un filtro esté-
ril, la solución se distribuyó en ampollas, que se es-
20 terilizaron en un autoclave a una temperatura de 120°C
durante 20 minutos.- La solución, que se hallaba dis-
puesta para inyección, tenía un contenido de hierro to-
tal de 55,3 mg por cc y un valor del pH de 7,6, y pro-
dujo una absorción del 75% por el músculo de conejo.

25

EJEMPLO XVI

Se obtuvo una preparación seca del siguien-
te modo.- 30 cc de una solución de sorbita al 70% y -
75,0 g de dextrina purificada se disolvieron en 225 cc
30 de agua destilada a 60°C; se añadieron, a continuación,

271498



52,2 g de una solución acuosa al 50% de ácido glucónico.- La solución formada se mezcló con 22,5 cc de una solución de 50,0 g de hidróxido sódico en 250 cc de --
agua destilada.- Continuando la agitación y calefacción,
5 se añadieron en 8 porciones 200 cc de la solución de -
hidróxido sódico.- Una vez completa la adición de la --
base, se añadió 1/8 de una solución de 84,0 g de cloru
ro férrico hexahidrato en 115 cc de agua destilada.- --
El valor del pH se ajustó a 8,3 y la mezcla de reacción
10 se mantuvo a 60°C durante una hora, con agitación.- A
continuación, la solución se enfrió a 30°C y se mezcló
con 2720 cc de etanol al 83%, con agitación.- Al cabo
de una hora, las aguas madres se separaron por succión
y el precipitado obtenido se lavó en una nucha con 150
15 cc de etanol de la misma concentración que las aguas -
madres.- El precipitado lavado se disolvió a una tem-
peratura de 60°C en 450 cc de agua destilada, que con-
tenía 8,4 g de ácido glucónico, y el pH se ajustó a --
8,1.- Al cabo de media hora, la solución se enfrió a --
20 30°C, se filtró y diluyó con agua destilada hasta un -
volumen de 750 cc.- La solución diluida se mezcló con
agitación con 3000 cc de etanol al 85% y, a continua-
ción, las aguas madres se decantaron.- El precipitado
obtenido se mezcló con 150 cc de alcohol diluido de la
25 misma concentración que las aguas madres, y se dejó du-
rante la noche.- Las aguas madres se separaron con --
succión y el precipitado se lavó dos veces con 150 cc
de etanol diluido de la misma concentración que las --
aguas madres y tres veces con 150 cc de etanol sin di-
30 luir.- El precipitado lavado se secó durante 12 horas

27149825



a 45-50°C en vacío.- El producto obtenido tenía un --
contenido en hierro de 13,5%.

5 56,0 g de la preparación seca obtenida se
añadieron en porciones, con agitación, a una solución
de 15 cc de sorbita al 70% en 105 cc de agua destilada,
a una temperatura de 60°C.- Al cabo de una hora a 60°C,
10 C, la solución se enfrió a temperatura ambiente y se
diluyó con agua destilada hasta un volumen de 150 cc.-
La solución diluida se filtró, se distribuyó en ampo-
llas y se esterilizó en un autoclave a una temperatura
de 120°C, durante 20 minutos.- La solución esteriliza-
da tenía un contenido de hierro total de 51,1 mg/cc, -
un valor del pH de 7,65 y produjo una absorción del 87%
por el músculo de conejo.

15

EJEMPLO XVII

Se obtuvo una preparación seca del siguien-
te modo.- 30 cc de una solución de sorbita al 70% y --
75,0 g de dextrina se añadieron a 225 cc de agua.- Des-
20 pués de disolver estos constituyentes a 60°C, se añadie-
ron 11,3 g de ácido tartárico (peso molecular 150,05).-
A la solución formada, se la añadieron 40 cc de una so-
lución de 50,0 g de hidróxido sódico en 250 cc de agua
destilada.- A continuación, se añadieron 184 cc de la
25 base anterior en 8 porciones.- Después de la adición
de cada porción, se añadió 1/8 de una solución de 84,0
g de cloruro férrico hexahidrato en 115 cc de agua des-
tilada.- Una vez completas estas adiciones, el pH se -
ajustó a 9,2 y la agitación y calefacción se continua-
30 ron durante otra hora.- A continuación, la solución se

271498



enfrió a 30°C y se filtró.- A la solución filtrada, se le añadieron, con agitación, 2700 cc de etanol al 83%. Al cabo de una hora, las aguas madres se decantaron y el precipitado obtenido se lavó con 150 cc de etanol de la misma concentración que las aguas madres.- El precipitado lavado se disolvió a 60°C en 450 cc de agua destilada, que contenía 3,9 g de ácido tartárico.- La solución formada se agitó durante media hora a 60°C y se enfrió, a continuación, a 30°C, se filtró y se diluyó con agua destilada hasta un volumen de 675 cc.- La solución diluida se mezcló con 2700 cc de etanol al 83%, con agitación.- Al cabo de media hora, las aguas madres se separaron por filtración con succión y el precipitado se lavó dos veces con 150 cc de etanol de la misma concentración que las aguas madres y tres veces con 150 cc de etanol sin diluir y se secó en vacío a 45-50°C, durante 12 horas.- El precipitado seco tenía un contenido en hierro de 14,5%.

53,0 g de la preparación seca obtenida se añadieron en porciones a una solución de 15 cc de sorbita al 70% en 105 cc de agua destilada a 60°C, con agitación. La solución formada se agitó durante una hora a esta temperatura y se enfrió, a continuación, a temperatura ambiente, se diluyó con agua destilada hasta un volumen de 150 cc y se filtró.- Después de haber sido esterilizada en un autoclave a una temperatura de 120°C, durante 20 minutos, la solución, que estaba dispuesta para inyección, tenía un valor del pH de 8,27 y un contenido en hierro total de 51,6 mg por cc.- Produjo una absorción del 62% por el músculo de conejo.



25 AB

271498

EJEMPLO XVIII

Se obtuvo una preparación seca del siguiente modo.- 30 cc de sorbita al 70% y 75,0 g de dextrina se añadieron a 225 cc de agua.- Después de disolver estos constituyentes a 60°C, se añadieron 10,0 g de ácido málico.- A la solución obtenida, se le añadieron 22,5 cc de una solución de 50,0 g de hidróxido sódico en 250 cc de agua destilada.- A continuación, se añadió en 8 porciones una solución de 84,0 g de cloruro férrico hexahidrato en 150 cc de agua destilada.- Después de la adición de cada porción, la mezcla de reacción se neutralizó con 23 cc de la solución de hidróxido sódico.- Después de la octava neutralización, el pH se ajustó a 8,2 y se continuó la agitación a 60°C, durante media hora, después de lo cual, la solución se enfrió a 30°C y se diluyó hasta un volumen de 675 cc con agua destilada.- A la solución diluida, se añadieron, con agitación, 2700 cc de etanol al 83%. Al cabo de una hora, las aguas madres se separaron por decantación y el precipitado obtenido se lavó con 150 cc de etanol de la misma concentración que las aguas madres.- El precipitado lavado se disolvió a 60°C en 450 cc de agua destilada, que contenía 3,0 g de ácido málico y el pH se ajustó a 8,2.- Después de agitar durante media hora a 60°C, la solución formada se enfrió a 30°C, se filtró y diluyó con agua destilada hasta un volumen de 750 cc.- La solución diluida se mezcló con 3000 cc de etanol al 83%, con agitación.- Al cabo de media hora, las aguas madres se separaron por decantación y el precipitado obtenido se lavó dos veces con 150 cc de eta-



271498 25

nol de la misma concentración que las aguas madres y tres veces con 150 cc de etanol sin diluir y se secó en vacío a 45-50°C, durante 12 horas.- El precipitado seco tenía un contenido en hierro de 15,2%.

5 50,0 g de la preparación seca, así obtenida, se añadieron en porciones a una solución de 15 cc de sorbita al 70% en 105 cc de agua destilada a 60°C, con agitación.- Después de agitar durante una hora a esta temperatura, la solución formada se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua destilada hasta
10 un volumen de 150 cc y se filtró.- Después de la esterilización a 120°C, durante 20 minutos, en un autoclave, la solución, que estaba ahora dispuesta para inyección, tenía un pH de 7,4 y un contenido en hierro total de 54,6 mg/cc.- Produjo una absorción de 69% por
15 el músculo de conejo.

EJEMPLO XIX

Mediante un procedimiento análogo al del
20 Ejemplo I, se prepararon soluciones de inyección con un contenido en hierro de 50 mg/cc, utilizando como compuesto férrico, primero, sulfato férrico amónico y, después, sulfato férrico.- La absorción por el músculo de conejo fué del 66% para la preparación obtenida,
25 utilizando sulfato férrico amónico, y 77% para la obtenida utilizando sulfato férrico.

EJEMPLO XX

Se obtuvo una preparación seca de cloruro
30 férrico, sorbita, ácido cítrico y glucosa, utilizando

271498

25



un procedimiento análogo al del Ejemplo I, excepto que solamente se efectuó una precipitación con alcohol.-
A partir de la preparación seca, se obtuvo una solución de inyección que contenía 52,1 mg de hierro por cc de
5 solución.- Esta produjo una absorción por el músculo de conejo del 69%.

EJEMPLO XXI

10 Se obtuvo una preparación seca de cloruro férrico, sorbita, ácido cítrico y sacarosa, utilizando un procedimiento análogo al del ejemplo I.- A partir de la preparación seca, se obtuvo una solución de inyección que contenía 57,3 mg de hierro por cc de solución.- Esta, produjo una absorción por el músculo de
15 conejo del 89%.

EJEMPLO XXII

20 Se obtuvo una preparación seca de cloruro férrico, sorbita, ácido cítrico y dextrano, con un contenido en grupos reductores por gramo correspondiente a 275 mg de glucosa, empleando un procedimiento análogo al del Ejemplo I.- A partir de la preparación seca, se obtuvo una solución de inyección que contenía 50,1 mg de hierro por cc.- Esto produjo una absorción por
25 el músculo de conejo del 88%.

EJEMPLO XXIII

30 Se obtuvo una preparación seca de cloruro férrico, sorbita, ácido cítrico y dextrina, utilizando un procedimiento análogo al del Ejemplo I.- Se prepa-

271498



5 r6 una soluci3n de inyecci3n, que contenia 52,1 mg de
hierro por cc, a partir de la preparaci3n seca, tal como
se ha indicado esencialmente en el Ejemplo I, pero ade-
m3s de sorbita, se a1adi3 una nueva cantidad de 3cido
c3trico, correspondiente a 5 g por litro de soluci3n de
inyecci3n.- Esta soluci3n de inyecci3n produjo una ab-
sorc3n del 87% por el m3sculo de conejo.

EJEMPLO XXIV

10 Se obtuvo una preparaci3n seca disolvien-
do 25 cc de hidroxipropil-sorbita (Atlas Powder Compa-
ny No. G-2401) y 75,0 g de dextrina en 225 cc de agua
destilada.- Despu3s de disolver estos constituyentes a
60°C, se a1adieron 10,5 g de 3cido c3trico.- A la so-
luci3n formada, se le a1adieron 22,5 cc de una soluci3n
15 de 45,0 g de hidr3xido s3dico en 225 cc de agua desti-
lada.- A continuaci3n, se a1adieron en 8 porciones --
84,0 g de cloruro f3rrico hexahidrato, disueltos en --
115 cc de agua destilada.- Despu3s de cada porci3n de
20 compuesto f3rrico, se a1adieron 23 cc de la soluci3n -
anterior de hidr3xido s3dico.- Cuando se termin3 la adi-
ci3n de compuesto f3rrico e hidr3xido s3dico, el pH de
la mezcla de reacci3n se ajust3 a 8,15.- La mezcla se
mantuvo a la temperatura de 60°C durante otros 30 minu-
25 tos, despu3s de lo cual, se enfri3 a temperatura ambien-
te y se diluy3 a 675 cc con agua destilada.- A conti-
nuaci3n, se a1adieron 2025 cc de etanol al 83%.- Des-
pu3s de la sedimentaci3n del precipitado resultante, -
se separaron las aguas madres.- El precipitado obtenido
30 se trat3 con 150 cc de alcohol de la misma concentra-

271498 25



ción que las aguas madres y, a continuación, se secó -
en una nucha.- Se disolvió, a continuación, a 60°C, -
con agitación, en 450 cc de agua destilada, que conte-
nían 3,0 g de ácido cítrico cristalizado.- El pH de -
5 la solución se ajustó a 8,2 y la calefacción se conti-
nuó durante algunos minutos.- La solución se enfrió, -
a continuación, a 30°C, se filtró y se diluyó a 575 cc
con agua destilada y se precipitó una vez más con 2025
cc de alcohol al 83%.- Al cabo de media hora, las --
10 aguas madres se separaron y el precipitado se lavó dos
veces con 150 cc de alcohol de la misma concentración
que las aguas madres y tres veces con alcohol concen-
trado.- El precipitado lavado se secó 15 horas en vacío,
a una temperatura de 45-50°C.- Rendimiento: 97,4 g de
15 una preparación con un contenido en hierro total de --
15,3%.

49,0 g de la preparación seca se añadie-
ron en porciones a una solución de 12,5 ml de hidroxipropil-sorbita en 105 cc de agua destilada, a 60°C, --
20 con agitación.- Al cabo de 20 minutos, el pH de la so-
lución se ajustó a 8,2 con hidróxido sódico.- Al cabo
de una hora, la solución obtenida se enfrió a tempera-
tura ambiente y se diluyó con agua destilada hasta un
volúmen de 150 cc.- Después de filtrar, a través de -
25 papel de filtro y de un filtro estéril, la solución se
distribuyó en ampollas, que se esterilizaron en un au-
toclave a 120°C, durante 20 minutos.- La solución pre-
parada para inyección tenía un contenido en hierro to-
tal de 54,0 mg/cc y un pH de 7,1.- Produjo una absor-
30 ción del 84% por el músculo de conejo, al cabo de sie-

271498



te días.

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Suecia, el 26 de Octubre de 1960, bajo el número 10317/60, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

-- N O T A --

15

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

20

25

1.- Un procedimiento para la producción de una composición o preparación que contenga hierro, apropiada para la inyección intramuscular en la medicina humana y veterinaria, caracterizado por preparar un complejo de hierro a partir de hierro trivalente y de dos componentes diferentes, no tóxicos, formadores de complejos, a saber, un ácido hidroxicarboxílico y una hexita, estando formado este componente por una hexita o un derivado o un producto de oxidación de la misma o una mezcla de dos o más de ellos, preparándose, de preferencia, en presencia de un estabilizador de la dispersión soluble en agua, fisiológicamente inocuo.

30

2.- Un procedimiento, de acuerdo con la -



25

271498

reivindicación 1, que comprende la reacción de un compuesto férrico en un medio acuoso, con dichos componentes formadores de complejos.

5 3.- Un procedimiento, de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, en el que el compuesto férrico es, por lo menos, uno de los compuestos del grupo, que consta de cloruro férrico, nitrato férrico, sulfato férrico, acetato férrico, sulfato férrico amónico, hidróxido férrico, una sal hidroxiférrica y un compuesto férrico, que produzca hidróxido férrico cuando se alcalinice en presencia de dextrina.

15 4.- Un procedimiento, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que la hexita es, por lo menos, un compuesto con la estructura básica de un término del grupo que consta de sorbita, manita, dulcita e idita.

20 5.- Un procedimiento, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el ácido hidroxicarboxílico es, por lo menos, un compuesto del grupo que consta, de los ácidos cítrico, glucónico, tartárico y málico.

25 6.- Un procedimiento, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el estabilizador de la dispersión es, al menos, uno de los términos del grupo que consta, de dextrina, glucosa, sacarosa y una fracción de dextrano, de bajo peso molecular, fisiológicamente inocua.

30 7.- Un procedimiento, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-6, en el que el medio acuoso se calienta a una temperatura desde 18 a 130°C,

271498 25



de preferencia, de 50 a 70°C.

5 8.- Un procedimiento, de acuerdo con cualquier de las reivindicaciones 1-7, en el que una solución acuosa de un compuesto férrico se añade en porciones a una solución acuosa de la hexita, el ácido hidroxicarboxílico y el estabilizador de la dispersión, la mezcla acuosa resultante se neutraliza después de la adición de cada porción de compuesto férrico y el complejo de hierro, formado así, se precipita, preferentemente con alcohol.

10

9.- Un procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el precipitado obtenido se purifica por redisolución en agua y reprecipitación.

15 10.- Un procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 9, en el que una porción de dicho ácido hidroxicarboxílico se añade al agua, que se utiliza para la redisolución del precipitado.

20 11.- Un procedimiento, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8-10, en el que el valor del pH se ajusta a 5-10, de preferencia, a 8,0-8,4, antes de la precipitación.

25 12.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que la mezcla inicial comprende 2-20% en peso de la hexita, 1-10% en peso del ácido hidroxicarboxílico y 5-50, de preferencia, 20-40% en peso del estabilizador de la dispersión, y el compuesto férrico se añade en una cantidad que corresponde, en total, a 1,0-35 moles de compuesto férrico por mol de hexita.

30 13.- Un procedimiento, de acuerdo con la

271498



reivindicación 12, en el que se prepara una solución acuosa, para que contenga 2-20% en peso de sorbita, 2-40% en peso de dextrina y 1-10% en peso de, al menos, uno de los ácidos cítrico y glucónico, añadiendo a dicha solución, calentada a 50-70°C y con agitación, una solución acuosa de cloruro férrico, en porciones, y en una cantidad correspondiente a 1,0-35 moles de cloruro férrico por mol de sorbita, añadiéndose hidróxido sódico a la mezcla acuosa formada, después de la adición de cada una de las porciones de la solución de cloruro férrico, y ajustando después el valor del pH de la mezcla acuosa de producto formada a 5-10, y enfriando el producto a la temperatura ambiente, añadiendo un líquido miscible con el agua y que no sea disolvente del producto formado, como el alcohol, en una cantidad en volumen correspondiente a 2-4 veces el volumen de la mezcla acuosa de producto, con objeto de precipitar el producto formado, separando el precipitado obtenido y purificándolo por redisolución, ajuste del valor del pH a 5-10, reprecipitación y lavado.

14.- Un procedimiento, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que se deseca la preparación precipitada.

15.- Un procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el precipitado seco se disuelve en agua.

16.- Un procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 15, que comprende la disolución de la preparación seca en agua, que contenga dicha hexita en una cantidad de hasta 165 mg por centímetro cúbico y -

271498

25



posiblemente una cantidad del citado ácido hidroxicarboxílico.

5 17.- Un procedimiento, de acuerdo con las reivindicaciones 15 ó 16, en el que la disolución se lleva a cabo a una temperatura de 50-70°C y el valor del pH de la solución formada se ajusta a 5-10, de preferencia, a 8,0-8,4.

10 18.- Un procedimiento, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que una solución acuosa de la preparación se calienta a presión, por ejemplo, en un autoclave.

15 19.- Un procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 13 y cualquiera de las reivindicaciones 14-18, en el que la preparación seca obtenida se disuelve en una solución acuosa que haya sido calentada a 50-70°C y que contenga sorbita, en una cantidad tal, que la solución formada alcance un contenido en hierro de 6-60 mg de Fe por cc de solución, después de lo cual, el valor del pH se ajusta a 8,0-8,4, preferentemente, a 20 8,2, y la solución, así tratada, se enfría hasta la temperatura ambiente, se filtra y se esteriliza, de preferencia, a una temperatura, de aproximadamente 120°C, durante unos 20 minutos.

25 20.- UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE UNA COMPOSICION QUE CONTIENE HIERRO APROPIADA PARA



271498

25

INYECCION INTRANUSCULAR.

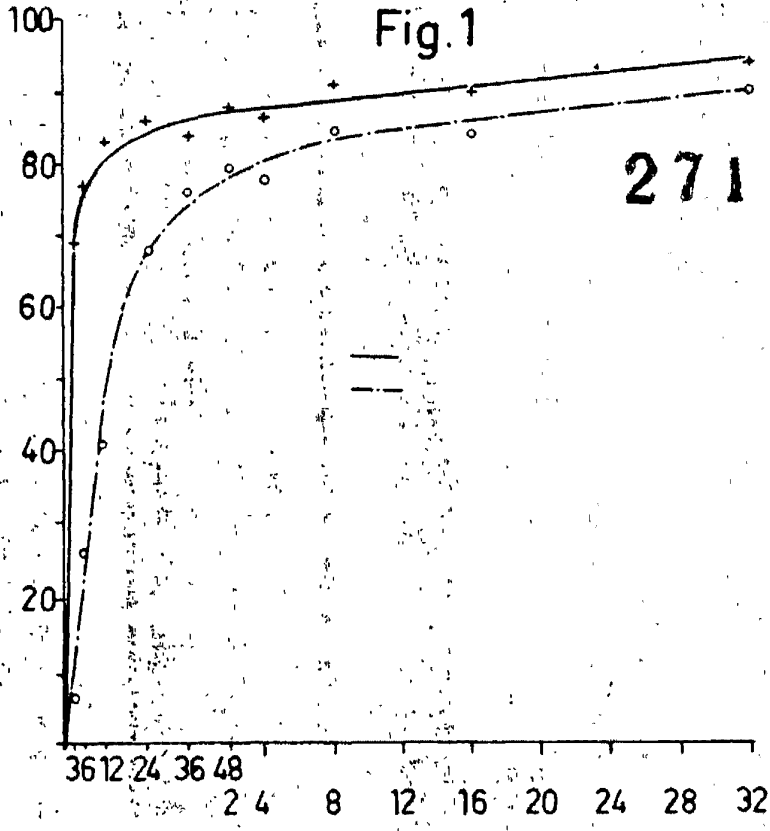
Tal y como se ha descrito en la Memoria -
que antecede, representado en los dibujos que se acom-
pañan y con los fines que se han especificado.

5 Esta Memoria consta de cuarenta y una ho-
jas escritas a máquina por una sola de sus caras.

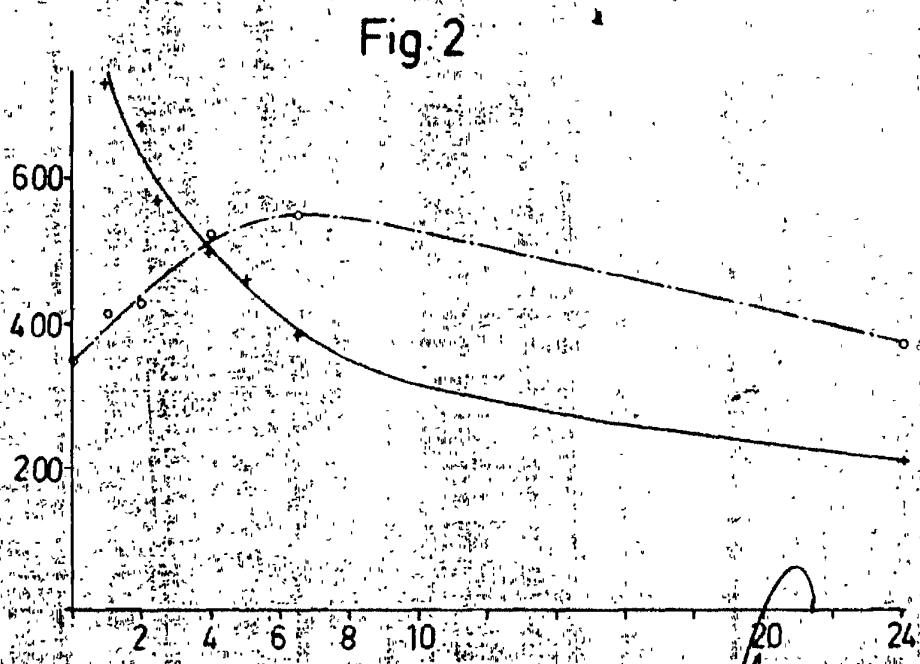
Madrid, 25 ABR. 1962

P. A.

Alberto de Elizaburu
Por Poder



271498



Albano de Elizaburu
Por Redu

P20797

25 APR 1930
SINHO 010

Fig. 3

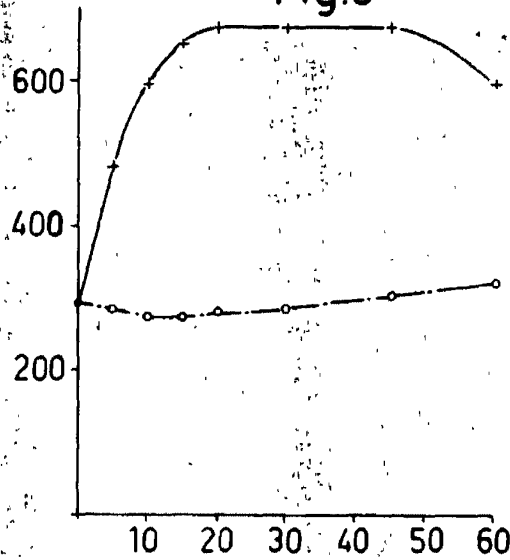
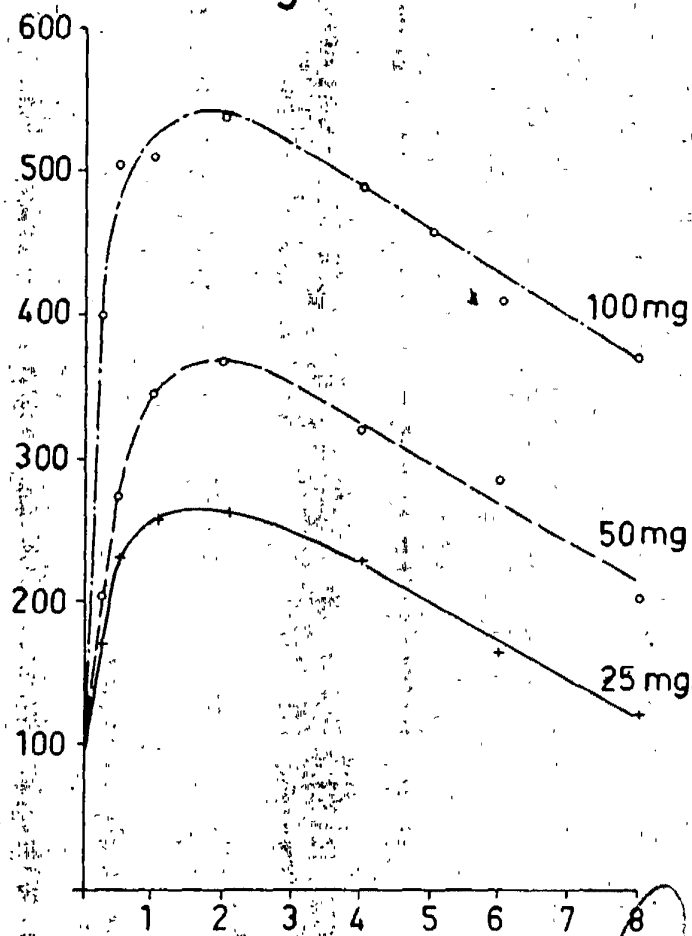


Fig. 4



Alberto de Elizaburu
Por Poder