



293 574

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

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España,
sus territorios y plazas de soberanía,
a favor de:

CENTRE DE LYOPHILISATION PHARMACEUTIQUE
(LYOCENTRE)

sociedad anónima francesa, domiciliada en
38, avenue de la République, AURILLAC (Can-
tal) Francia, relativa a:

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DEL GLUCO-
HEPTONATO DE HIERRO".

=====

Prioridad: Solicitud de Patente en Francia
nº IV. 914.736 de fecha 8.11.1962



293574

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de glucoheptonato de hierro. - - - - -

5 Según el procedimiento de la invención, se neutraliza á
cido glucoheptónico puro en solución acuosa por medio de un
polvo de hierro puro exento de cualquier traza de arsénico.
Se filtra el producto obtenido; se concentra la solución y
se seca al vacío. - - - - -

10 El glucoheptonato de hierro es útil para el tratamiento
de las anemias y principalmente de la anemia ferripriva. Se
presenta bajo la forma de un polvo gris verdoso. Contiene
hierro en una proporción comprendida entre 9,9 y el 10,4 %.-

El producto obtenido ha dado los resultados siguientes
en las investigaciones de las diversas impurezas:

15 Cl menos de 10 p.p.m.
SO₄ menos de 50 "
Fe⁺⁺⁺ menos de 0,5 %
As menos de 2 p.p.m.
Glucosa: nada

20 En los ensayos que se han efectuado para demostrar la
acción del compuesto de la invención sobre la anemia ferri-
priva se ha sometido a ratas jóvenes, en el momento del des-



293574

tetado, a un régimen muy pobre de hierro, estando constituido esencialmente este régimen por leche. - - - - -

Se provoca así una anemia con un descenso importante de la hemoglobina y los animales mueren muy jóvenes. - - - - -

5 Se ha dividido un grupo de 80 ratas blancas de la rama Wistar en cuatro lotes en el momento del destetado. - - - - -

El primer lote comprende diez machos y diez hembras, como todos los otros, y ha servido de testigo; ha sido alimentado según un régimen normal. - - - - -

10 Los otros tres lotes han sido sometidos a un régimen ferriprivo. - - - - -

Uno de los lotes no ha recibido ningún medicamento. - - -

15 El segundo lote de ratas sometidas al régimen ferriprivo ha absorbido protoxalato de hierro, conocido por su buena actividad contra la anemia ferripriva. - - - - -

El tercer lote ha recibido el glucoheptonato de hierro.

20 En los ensayos comparativos de los dos últimos lotes, se ha hecho observar a los animales de estos dos lotes diferentes el mismo peso de sal de hierro, lo que corresponde a 170 mg. de protoxalato de hierro para el segundo lote de los animales sometidos al régimen ferriprivo y a 170 mg. de glucoheptonato de hierro para el tercer lote de los animales sometidos al régimen ferriprivo. - - - - -

Los exámenes de los animales se han hecho al cabo de



200574

cinco semanas. - - - - -

Los animales sometidos a régimen ferriprivo y que no absorven ningún medicamento, son más débiles que las ratas de los tres otros lotes y más vulnerables. Sobre las veinte ratas de este lote, seis machos y dos hembras murieron durante las cinco semanas de la experiencia. - - - - -

Durante la experiencia, se ha procedido, después de cada semana, a un examen hematológico de cada animal; en particular, se ha hecho la media de las dosis de hemoglobina para cada lote, separando los machos y las hembras. Se da a continuación las tablas correspondientes a los resultados observados después de cada una de las cinco semanas que han durado las experiencias. - - - - -

Primera tabla: ratas machos

15

	1ª semana	2ª semana	3ª semana	4ª semana	5ª semana
lote testigo	91	93	92	94	93
1er lote	76	72	62,5	61,7	60
2º lote	92	104	81	91	90
3er lote	90	107	83	92	93



293514

Segunda tabla: ratas hembras

	1ª semana	2ª semana	3ª semana	4ª semana	5ª semana
lote testigo	94	97	93	95	95
1er lote	75	85	72	75	73
2º lote	95	104	94	92	92
3er lote	93	105	94	95	96

5

Se puede observar, examinando estas tablas, que el glucoheptonato de hierro posee una acción muy clara de protección contra la anemia ferripriva. - - - - -

10

A igual peso de sal, el heptogluconato de hierro tiene una acción del mismo orden y un poco superior a la del protoxalato de hierro. Pero, en el heptogluconato de hierro, existe, para un peso dado de sal, tres veces menos de hierro que en el protoxalato de hierro. - - - - -

15

Así, el hierro que se halla en el glucoheptonato es mucho más asimilable que bajo la forma clásica de protoxalato.

Se ha estudiado igualmente la toxicidad del glucoheptonato de hierro; para el estudio toxicológico por vía bucal se ha utilizado:

20

- por una parte, cobayas de un peso medio de 425 g. (lote



293574

de 20 animales),

- por otra parte, conejos de un peso medio de 2.275 g. (lote de 10 animales). - - - - -

5 El glucoheptonato de hierro se ha utilizado bajo la forma de suspensión acuosa de granulados triturados en agua. Incluso con dosis extremadamente elevadas (4 g. de producto activo por kg. de peso corporal), no se ha observado ninguna mortalidad de los animales. - - - - -

10 En el estudio toxicológico por vía rectal, se ha utilizado cobayas y conejos y el producto ha sido administrado bajo la forma de supositorios que contenían 625 mg de heptogluconato de hierro para un supositorio de 1,80 g. Incluso para dosis muy elevadas (5 g de un compuesto activo por kg. de peso corporal) no se ha observado ninguna mortalidad. - -

15 Se ha estudiado la toxicidad subaguda del glucoheptonato de hierro. - - - - -

20 En ratones de raza Swiss y en cobayas, se ha administrado, seis días por semana y durante cinco semanas, por medio de sonda gástrica, 2 g/kg del glucoheptonato de hierro. No se ha constatado ninguna muerte entre los animales puestos en experimentación y las curvas de peso de los animales en tratamiento han sido las mismas que la de los animales testigo. - - - - -

25 Se ha investigado además la albúmina y la glucosa en los orines y procedido a un examen hematológico de los animales. - - - - -



293574

Además, se ha hecho la autopsia de la mitad de los animales después de cinco semanas de experimentación. - - - - -

5 Todos los exámenes macroscópicos e histológicos de los órganos han mostrado que los animales tratados eran absolutamente semejantes a los animales testigos. - - - - -

Se ha procedido finalmente al estudio de la toxicidad crónica del compuesto de la invención. - - - - -

Se ha administrado a ratones y conejos seis días por semana y durante cuatro meses 1 g/kg del compuesto. - - - - -

10 Como para el estudio de la toxicidad subaguda, todos los exámenes han mostrado que los animales tratados eran perfectamente normales respecto a los animales testigos. - - -

15 Así, el glucoheptonato de hierro no posee prácticamente ninguna toxicidad y es particularmente útil en el tratamiento de la anemia ferripriva, dado que el hierro se presenta bajo una forma considerablemente asimilable y que el compuesto no provoca ningún fenómeno de intolerancia. - - - - -

20 El glucoheptonato de hierro puede presentarse bajo la forma de comprimidos grageificados de 0,50 g. que contengan 0,33 g. de producto activo, pudiendo ser absorbidos estos comprimidos a razón de 4 a 10 por día. - - - - -

25 Puede igualmente presentarse bajo la forma de un jarabe que contenga 6,66 g. de producto activo y jarabe de frambuesa en cantidad suficiente para obtener 100 cm³, pudiendo ser absorbido tal jarabe por ejemplo a razón de 2 a 5 cucharadas

293574



de café por día. - - - - -

El glucoheptonato de hierro puede igualmente presentarse bajo la forma:

- 5 - de granulados que contengan 0,25 g de producto activo, por gramo,
- de supositorios que contengan 0,33 g de producto activo,
- de manteca de cacao en cantidad suficiente para un supositorio de 2 g pudiendo ser administrados estos supositorios a razón de una o dos veces por día,
- 10 - y de solución inyectable que contenga 1 g de producto activo, 10 g de polivinil-pirolidona, y una solución isotónica de cloruro de sodio en cantidad suficiente para 100 cm³, estando tal solución repartida en ampollas de 5 cm³. - - - -

15 El inventor ha descubierto igualmente que el glucoheptonato de hierro podía asociarse ventajosamente al ácido ascórbico, a razón de aproximadamente una parte de ácido ascórbico para 5 a 8 partes en peso de heptogluconato de hierro. - -

20 Unas formas farmacéuticas interesantes, que contienen estos dos compuestos, están constituidas por ejemplo por comprimidos que contienen 0,33 g de glucoheptonato de hierro asociado a 0,10 g de Vitamina C (ácido ascórbico) o también por granulados consistentes en una mezcla de primeros granulados que contienen 200 g de glucoheptonato de hierro, 600 g de azúcar y 0,25 g de colorante verde menta y de unos segundos granulados que contengan 30 g de ácido ascórbico, 70 g
25 de polvo de frambuesas naturales y 600 mg de azúcar hielo. -

293574



Se ha procedido al estudio de la acción protectora de tal combinación contra el stress. - - - - -

Se ha sometido a ratas a régimen ferriprivo como se ha descrito anteriormente, estando constituidas estas ratas por
5 dos lotes de dieciseis ratas de la rama Wistar. - - - - -

Uno de los lotes ha recibido la combinación de una parte en peso de ácido ascórbico para cinco partes en peso de glucoheptonato de hierro. - - - - -

Catorce días después de la iniciación de la experiencia,
10 se ha expuesto a los animales a una temperatura de 42°C y se ha constatado que después de seis horas de tal exposición, todos los testigos estaban muertos mientras que después de diez horas de la misma exposición, solamente dos ratas del lote tratado estaban muertas. - - - - -

Las ratas del lote tratado absorbían cada día 170 mg de
15 glucoheptonato de hierro y 32 mg. de ácido ascórbico. - - -

Se ha procedido a una experiencia del mismo género con ratas sometidas a un régimen de alimentación normal. - - - -

Un lote de 16 animales era testigo y el otro recibía la
20 misma dosis de asociación de glucoheptonato de hierro y de ácido ascórbico que la dada anteriormente. - - - - -

Veintiún días después de la iniciación de la experiencia, se ha sometido a los animales a una temperatura de 42°C.-

Después de diez horas de tal exposición, 12 ratas testi



293574

gos sobre 16 estaban muertas y solamente 5 ratas que habían absorbido la asociación estaban muertas. - - - - -

5 Se ha procedido igualmente a ensayos clínicos del medicamento según la invención y se ha observado que animales que sufrían una anemia hipocroma y que tenían un mal estado general, soportaban perfectamente bien el glucoheptonato de hierro que permitía, después de un tratamiento de quince días durante el cual los enfermos absorbían dos cucharadas de café una a dos veces por día, de granulados tales como los mencionados anteriormente, 10 tuvieran su número de glóbulos rojos aumentado del 15 al 20 %. - - - - -

N O T A

Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes:

15

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento de preparación del glucoheptonato de hierro, caracterizado porque se neutraliza ácido glucoheptónico puro en solución acuosa por medio de un polvo de hierro puro exento de cualquier traza de arsénico; se filtra el producto obtenido; se concentra la solución y se seca al vacío. - - - - -

2.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DEL GLUCOHEPTONATO DE



203574

HIERRO". -----

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de once hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

BARCELONA, - 7 NOV 1963

P.A.

M. CURELL SUÑOL