



1968

348097

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

a favor de:

AB ASTRA, de nacionalidad sueca, residente en Sköldungagatan 9, S-114 27 Stockholm (Suecia), por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN PREPARADO DE HIERRO PARA INYECCION INTRAMUSCULAR".

Memoria descriptiva

La presente invención se refiere a un preparado de hierro para lechones, inyectable por vía intramuscular, así como a un procedimiento para su obtención, conteniendo principalmente dicho preparado de hierro un complejo de hierro de elevado peso molecular.



La invención se propone resolver el problema de evitar precozmente que se manifiesten eventuales estados anémicos en la cría de lechones, para asegurar un aumento de la producción de carne de cerdo.

10 Para este fin se ha propuesto ya un tratamiento intramuscular con un complejo de hierro y dextrina. Sin embargo, se ha comprobado que un tal preparado, en el tratamiento de lechones conduce a efectos secundarios por su toxicidad en las cantidades necesarias para el tratamiento. Además, tales complejos no pueden ser empleados para 15 la obtención de soluciones con altas concentraciones de hierro, por lo cual con ellos había que trabajar con volúmenes de inyección relativamente grandes.

En estos últimos tiempos, se ha podido comprobar también que el peso molecular de complejos de hierro 20 empleados para inyección intramuscular es de gran importancia para su toxicidad y su rapidez de absorción. Así, pudo comprobarse que un complejo de hierro de elevado peso molecular es menos tóxico y es absorbido más lentamente que un complejo de hierro de más bajo peso molecular. 25

En la patente estadounidense 3.252.863 se describe un complejo de hierro de bajo peso molecular a base de hierro-sorbitol-ácido cítrico y estabilizado con dextrina. Dicho complejo de hierro está previsto para el tratamiento de carencias de hierro en los casos en los que 30



35 puede emplearse una cantidad de 1 - 5 mg. de Fe por kilo de peso y en los que se desea una rápida absorción. Como dicho complejo recibe - debido a un procedimiento especial de fabricación - un peso molecular medio de a. lo su mo 5.000, su toxicidad es tal que no puede ser administrada a los animales la cantidad de 100 - 200 mg. de Fe por kilo de peso, necesaria para evitar los estados anémicos en los lechones. En la estructura inicial de este complejo se aprovechan particularmente las propiedades del sorbitol, con lo cual se consigue el bajo peso molecular deseado.

40

El preparado según la invención satisficé los requisitos anteriormente indicados, estando constituido por un complejo de hierro estabilizado de elevado peso molecular. Gracias al elevado peso molecular del complejo de hierro y a la posibilidad de más lenta absorción conseguida con el mismo, ha sido posible reducir la toxicidad aguda del preparado, lo cual permite administrar sin efectos secundarios las cantidades necesarias del preparado.

45

50

El procedimiento para la obtención del preparado de hierro según la invención, consiste en producir primero un complejo de hierro de elevado peso molecular, adicionándolo en porciones a una solución de 85 - 130 ml. de ácido láctico cada 100 g. de Fe y 200 - 300 g. de un

55



hidrato de carbono soluble en agua cada 100 Fe, como preferiblemente dextrina o eventualmente sacarosa o una fracción de dextrana de bajo peso molecular, una solución de una sal de hierro soluble en agua, preferiblemente cloruro férrico o sulfato férrico, manteniendo durante la adición un valor pH de 4,0 - 8,0 y preferiblemente de 6,5 - 7,6 precipitando el coloide férrico que se ha formado con un disolvente orgánico susceptible de mezclar con agua, como alcohol, secando en vacío y disolviendo el preparado seco obtenido en una solución que contiene ácido cítrico así como un componente de hexitol, como por ejemplo sorbitol, para la obtención de un coloide en polidispersión de una distribución de peso molecular esencialmente superior a 40.000.

70 Como hidrato de carbono soluble, en agua, adecuado, se puede emplear preferiblemente dextrina, o también sacarosa o una fracción de dextrana de bajo peso molecular.

75 Como componentes adecuados de hexitol pueden citarse el sorbitol, el manitol, el dulcitol y el hidroxipropilsorbitol.

80 La cantidad de sal férrica añadida al ácido láctico y al hidrato de carbono es calculada convenientemente de modo que el contenido de hierro del preparado seco oscile entre aproximadamente 25 - 35 y sea preferiblemente

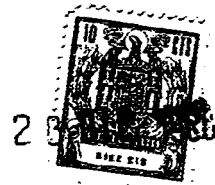


del 28 % en peso.

85 El preparado seco es añadido preferiblemente a una solución constituida por 5 - 20 g. de ácido cítrico, y 50 - 150 g. de un componente de hexitol por litro de solución de inyección en una cantidad tal que el contenido de hierro de la solución acabada para inyectar resulta de, a lo sumo, 110 y preferiblemente 100 mg. de Fe por ml.

90 La solución que contiene el ácido láctico y el hidrato de carbono soluble en agua, es mantenida convenientemente durante la adición de la solución de hierro sobre una temperatura comprendida entre 15 y 125° C. y preferiblemente entre 50 y 70° C., calculándose la cantidad de solución alcalina alimentada después de cada adición de porción de solución de hierro, de modo que, después de 95 cada adición de solución alcalina, se obtiene un valor pH de 4,0 - 8,0 y preferiblemente de 6,5 - 7,6.

100 La solución de ácido cítrico y de un componente de hexitol destinada para la absorción del preparado seco tiene que mantener convenientemente, durante la adición del preparado seco, una temperatura de aproximadamente 15- 125° C. y preferiblemente de 50 - 70° C. Una vez que el preparado seco ha sido absorbido en dicha solución, se regula el valor pH de la solución de modo que ésta antes de 105 la esterilización, tenga un valor pH de 5,0 - 8,0 y preferiblemente de 6,0 - 7,7.



Se explicará más detalladamente la invención, a continuación, con referencia a los ejemplos siguientes:

Ejemplo 1

110 La solución alcalina empleada a continuación contiene 450 g. de NaOH cada 2.250 ml. de agua destilada.

A una solución de 324 g. de dextrina, 150 ml. de ácido láctico y 180 ml. de la solución alcalina, anteriormente mencionada se le añade en 8 porciones una solución de 672 g. de cloruro férrico ($\text{FeCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$) disueltos en 900 ml. de agua destilada. Después de cada adición de solución de cloruro férrico, se neutraliza la mezcla de reacción, agitando, con 180 ml. de la solución alcalina, manteniéndose con un baño de agua sobre 60° C. la temperatura de la mezcla. Una vez concluida la adición del cloruro férrico se regula sobre 7,1, mediante la solución alcalina, el valor pH de la solución y, después de calentar a 60° C. la solución durante 65 minutos, se enfria la solución a 30° C., y se diluye con agua hasta un volumen de 5.400 ml.

125 El coloide de hierro así obtenido es precipitado, agitando, con 21,6 litros de alcohol etílico diluido (5 partes de alcohol al 99,5 % + 1 parte de agua destilada), después de lo cual se filtra a las 2 horas el precipitado. A continuación, se absorbe el precipitado en una solución de lactato calentada a 60° C. y que contiene

130



150 ml. de ácido láctico y 180 ml. de la solución alcalina en 3,600 ml. de agua destilada.

A los 25 minutos, la sustancia se ha disuelto por completo y el valor pH de la solución es de 4,6, regulándose a continuación sobre 7,2 con la solución alcalina. Después se calienta la solución agitando, durante 50 minutos, a 60° C. y a continuación se enfría agitando continuamente a 30° C.

Esta solución vuelve luego a ser filtrada y diluida a 5,400 ml. después de lo cual se precipita el coloide de hierro, agitando, con 21,6 litros de alcohol etílico de la anterior composición. Se recoge el precipitado en un filtro, se lava con alcohol y a continuación se seca en vacío a 40-50° C. Se adicionan 355 g. del preparado seco así obtenido en porciones y agitando, a una solución calentada a 60° C. de 100 ml. de sorbitol (aproximadamente al 70 %) y 17,0 g. de ácido cítrico (con agua de cristalización) disuelto en 500 ml. de agua destilada, después de lo cual se mantiene la temperatura de la solución obtenida, durante 65 minutos, a 60° C. Al hacerlo así, se regula el valor pH sobre 7,7 mediante la solución alcalina, después de lo cual se diluye la solución con agua destilada hasta 1.000 ml. y se filtra. A continuación, se carga la solución en ampollas de inyección, que se esterilizan durante 20 minutos a 120° C.



La solución de hierro esterilizado posee un contenido total de hierro de 99,7 mg. de Fe por ml., un valor pH de 6,3 una viscosidad de 17,9 cP a 20° C. una reducción del punto de congelación de 3,02° C. y un peso específico de 1,230 g/cm³.

Con la reiterada disolución del ejemplo anterior del coloide de hierro, precipitado en la primera adición de etanol, en una solución de lactato con precipitación subsiguiente, se consigue una mejor purificación y dispersión del coloide.

Para comprobar el tamaño molecular del complejo de hierro según la invención en comparación con dextrana de un peso molecular de 40.000, se realizaron ensayos de filtración de gel, empleándose Sephadex G 200 (Farmacia, Uppsala, Suecia) suspendida en una solución de NaCl al 0,9 %. Pudo comprobarse así que la parte principal del preparado según la invención se encuentra en forma de fracción que atraviesa dicho gel más rápidamente que la dextrana 40, es decir, que la parte principal del complejo obtenido según la invención tiene un peso molecular superior a 40.000

Ejemplo 2

51,5 g. de un preparado seco obtenido según el ejemplo 1 fueron adicionados en porciones, agitando, a una solución calentada a 65° C. que contenía 7,5 de mani-



185 tol y 3,0 g. de ácido cítrico (con agua de cristalización) en 75 ml. de agua destilada, después de lo cual se mantuvo la temperatura sobre 68-70° durante 50 minutos. A continuación, se reguló el valor pH sobre 7,5 con la solución alcalina y se filtró la solución previa adición de 150 ml. de agua destilada. Luego, se cargó la solución en ampollas de inyección que se esterilizaron durante 20 minutos a 120° C.

Ejemplo 3

190 La solución alcalina empleada estaba constituida por 144 g. de NaOH disueltos en 720 ml. de agua destilada.

Una solución que contenía 125 g. de sacarosa, 50 ml. de ácido láctico y 60 ml. de la solución alcalina anteriormente mencionada, fue adicionada con 8 porciones de una solución que contenía 224 g. de cloruro férrico (FeCl₃ · 6 H₂O) disueltos en 300 ml. de agua destilada. Después de cada adición de solución de cloruro férrico se neutralizó la mezcla de reacción con 60 ml. de la solución alcalina, agitando, manteniéndose la temperatura sobre 60° C. por calentamiento en baño de vapor. Una vez concluida la adición de cloruro férrico, se reguló sobre 7,6 el pH de la mezcla mediante la solución alcalina y, después de calentar la mezcla a 60° C. durante 90 minutos, se la enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua destilada hasta un volumen de 1.800 ml.

205 El coloide de hierro así obtenido fue precipita-



do luego agitando con 7.200 ml. de alcohol diluído (6.000 ml. de alcohol etílico al 99,5 % y 1.200 ml. de agua destilada), después de lo cual se filtró el precipitado a los dos días aproximadamente y se lavó con alcohol de la misma concentración que la lejía madre, y a continuación con alcohol absoluto.

Después, el precipitado fue disuelto en una solución de lactato calentada a 60° C., y que contenía 50 ml. de ácido láctico y 60 ml. de la solución alcalina en 800 ml. de agua. Después de 20 minutos, cuando la sustancia estaba enteramente disuelta y el valor pH de la solución era de 5,1, se reguló sobre 7,1 el valor pH con 37 ml. de la solución alcalina. Se calentó durante 50 minutos a 60° C. la solución, agitando, y a continuación se enfrió a temperatura ambiente, agitando continuamente.

Previa filtración de esta solución, se volvió a precipitar el coloide de hierro, agitando, con 7.200 ml. de alcohol (6.000 ml. de alcohol etílico al 99,5 % y 1.200 ml. de agua destilada). Se filtró el precipitado y se lavó con alcohol de la misma concentración que la lejía madre, y a continuación con alcohol absoluto, y se secó en vacío a 40 - 50° C.

Con el preparado seco así obtenido, se preparó una solución para inyección de la misma manera que en el ejemplo 1, añadiéndose 31,9 g. del preparado seco, en por



ciones, a una solución que contenía 22,5 g. de sorbitol y 2,55 g. de ácido cítrico disueltos en 75 ml. de agua destilada.

235 La solución de hierro poseía un contenido total de hierro de 102 mg. Fe/ml., un pH de 5,5, una viscosidad de 3,2 cP a 20° C., una reducción del punto de congelación de 2,88° C. y un peso específico de 1,196 g/cm³.

240 De la misma manera que en los ejemplos 1 - 3, pueden obtenerse complejos empleando, por ejemplo, en lugar de cloruro férrico, sulfato férrico, nitrato férrico, y sales dobles, como por ejemplo sulfato férrico-amónico, en lugar de dextrina y de sacarosa una fracción de dextrano de bajo peso molecular, o glucosa; en lugar de manitol o sorbitol: iditol, dulcitol o hidroxipropilsorbitol y/o, 245 en lugar de hidróxido sódico, hidróxido amónico.

Ejemplo 4

La solución de NH₄OH empleada a continuación contenía 208 ml. de NH₄OH concentrado, diluido con agua destilada hasta 500 ml.

250 A una solución de 54 g. de dextrina, 25 ml. de ácido láctico y 30 ml. de la solución de NH₄OH anterior, se añadió en 8 porciones una solución de 105,24 g. de sulfato férrico (Fe₂(SO₄)₃ · 6 H₂O) disueltos en 150 ml. de agua destilada. Después de cada adición, se neutralizó la mezcla de reacción con 30 ml. de la solución de 255



NH₄OH, agitando, manteniéndose la temperatura de la mezcla sobre 60° C. mediante un baño de agua. Una vez concluida la adición de sulfato férrico, se reguló el valor pH de la solución sobre 7,1 mediante 15 ml. de HCl 2-n.y, después de calentar durante 60 minutos la mezcla a 60° C., se enfrió la solución a temperatura ambiente y se diluyó con agua destilada hasta un volumen de 930 ml.

El coloide férrico así obtenido fue completado agitando con 3.600 ml. de alcohol etílico diluido (3.000 ml. de alcohol etílico al 99,5 % + 600 ml. de agua destilada), después de lo cual se filtró el precipitado y se lavó con 75 ml. de alcohol etílico de la anterior concentración. Después, se absorbió el precipitado en una solución de lactato calentada a 60° C. y que contenía 25 ml. de ácido láctico y 30 ml. de la solución de NH₄OH anterior, en 600 ml. de agua destilada. A los 20 minutos, la sustancia se había disuelto por completo y el valor pH de la solución era de 4,7, regulándose entonces con 14 ml. de NH₄OH sobre 7,0. A continuación, se calentó la mezcla agitando a 60° C. durante 50 minutos y se enfrió después a temperatura ambiente, agitando de manera continuada.

Se volvió luego a filtrar esta solución y se diluyó a 900 ml. con agua destilada, después de lo cual se hizo precipitar el coloide férrico agitando con 3.600 ml. de alcohol etílico (3.000 ml. de alcohol etílico al 99,5%



+ 600 ml. de agua destilada). Se recibió el precipitado sobre un filtro, se lavó con alcohol y a continuación se secó en vacío a 40 - 50° C. El rendimiento fue de 86,72 g. y el contenido total de hierro de 23,6 % de hierro. 53,6 g. del preparado seco así obtenido fueron añadiéndose en porciones y agitando a una solución calentada a 60° C. de 13,5 g. de sorbitol, 2,55 g. de ácido cítrico disueltos en 95 ml. de agua destilada, manteniéndose durante 65 minutos a 60° C. la temperatura de la solución obtenida y el valor pH sobre 6,55 con solución de NaOH 1 n, después de lo cual se filtró la solución y se cargó en ampollas de inyección que se esterilizaron a continuación, durante 20 minutos, a 120° C.

La solución de hierro esterilizada poseía un contenido total de 99,5 mg. de Fe/ml., un valor pH de 5,45, una viscosidad de 32,4 cP a 20° C., una reducción del punto de congelación de 3,43° C. y un peso específico de 1,230 g/cm³.

Para comprobar el efecto técnico de los preparados de hierro según la invención, se ejecutó una serie de ensayos que se describen más detalladamente a continuación.

En dichos ensayos se empleó un preparado de hierro obtenido según el ejemplo 1.

Para los ensayos se emplearon camadas de lechones obtenidas todas ellas por cruce de la raza sueca mixta



310 y de la raza Yorkshire. Durante los ensayos, los animales estaban alojados en establos de hormigón y por lo demás, las condiciones de vida eran pobres en hierro. Cada cerda fué alimentada con un 90 % de grano (constituído por partes iguales de trigo y de avena) y con un 10 % de un alimento concentrado del comercio para cerdas. De este alimento, cada cerda recibía hasta la segunda semana después del parto una cantidad de 3 kgs., cantidad que fue elevada después a 4 kgs. diarios.

315 Los lechones recibieron, 4 - 5 semanas después del tratamiento con un preparado de hierro según la invención, un alimento adicional que contenía hierro y constituído por un 80 % de grano compuesto por partes iguales de trigo y de avena) y un 20 % de alimento concentrado para lechones del comercio.

320 El tratamiento de la camada de lechones con el preparado obtenido según la invención fue realizado por inyección intramuscular en la musculatura del cogote. Antes de la inyección y a distintos intervalos de tiempo después de la inyección, se determinó el valor Hb, el contenido de hierro en el suero y la capacidad de fijación del hierro, empleándose para ello 10 ml. en total de sangre de la Vena Jugularis. Para el análisis de la cantidad de hierro que quedaba en el músculo, se empleó la entera musculatura del lugar de la inyección y de alrededor del

325

330



mismo, cuando menos 100 g. de tejido, quemándola en distintos momentos después de la administración.

335 La camada 1 estaba constituida por 5 animales; que, 4 días después de nacer, fueron tratados con una dosis correspondiente a 100 mg. de hierro cada 1,5 kgs. de peso. El peso medio durante el tratamiento era de 2,0 kgs., 2 animales fueron sacrificados 6 horas, y tres animales 6 días después de la inyección para determinar la absorción.

340 La camada 2 estaba constituida por 9 animales, que, a los 8 días de nacer, fueron tratados con la misma dosis que la primera camada. El peso medio era de 2,7 kgs. en el momento del tratamiento. Para determinar la absorción, se sacrificaron 3 animales a las 6 horas, 3 animales a los 6 días, así como 3 animales a los 56 días de la inyección, siendo de 21,0 kgs. el peso medio de los últimos animales mencionados.

350 La camada 3 estaba constituida por 12 animales, que, a los 2,5 días de nacer, fueron tratados con una dosis correspondiente a 270 mg. de hierro, cada animal. El peso medio en el momento del tratamiento era de 1,8 kgs., 4 semanas después de 7,4 kgs., y 5 semanas después del tratamiento, de 8,8 kgs. Para determinar la absorción, se sacrificaron 4 animales a los 60 días y 5 animales 112 días después de la administración.

355 La camada 4 estaba constituida por 10 animales,



de los cuales 3 fueron tratados a los 3 días de nacer con una dosis correspondiente a 270 mg. de hierro, cada animal. Los animales tratados fueron sacrificados a los 28 días de la administración, para determinar la absorción.

360 La camada 5 se componía de 7 animales y fue empleada como grupo de control. El tercer día siguiente a su nacimiento, el peso medio era de 1,9 kgs. y a los 24 días de 5,6 kgs.

365 La camada 6 se componía de 12 animales de un peso medio de 1,2 kgs., a las 8 horas de nacer. En este momento se tomaron muestras de sangre de 5 de estos animales (grupo de control).

Los valores de absorción obtenidos en los ensayos anteriores, pueden verse en la tabla siguiente.



370

T A B L A

Camada/nº de los animales sacrificados	Edad durante el tratamiento. Días	Sacrificio a los días de tratamiento.	Dosis mg Fe	Mg de Fe en el músculo	Absorción %	Absorción valor medio en %
375	1/2	4	1/4	140	90,1	35,6
				135	82,1	39,2
	2/3	8	1/4	183	115,5	36,9
				147	95,5	35,0
				187	103,5	<u>44,7</u>
						38,3
380	1/3	4	6	135	58,5	56,7
				100	51,5	48,5
				140	63,0	55,0
	2/3	8	6	180	67,5	62,5
				187	86,5	53,7
				200	86,5	<u>56,8</u>
385	4/3	3	18	270	38,0	85,9
				270	37,0	86,3
				270	42,0	<u>84,4</u>
	2/3	8	56	193	7,1	96,3
				166	5,9	96,5
				180	3,2	<u>98,2</u>
395	3/4	2,5	60	270	1,2	99,6
				270	3,6	98,7
				270	1,9	99,3
				270	1,3	<u>99,5</u>
	3/5	2,5	112	270	1,5	99,4
				270	0,9	99,7
400	3/5	2,5	112	270	1,0	99,6
				270	1,0	99,6
				270	0,5	<u>99,8</u>
						99,6



Como se ve por la tabla, se verifica una absorción inmediata del hierro administrado, de modo que el 38,3 % se encuentra eliminado del lugar de la inyección ya a las 6 horas de verificarse ésta. Después de esta fase rápida de absorción, la absorción procede más lentamente, de modo que el 55,5 % se encuentra absorbido a los 6 días y el 97,0 % a los 56 días. El hierro que había quedado en el lugar de inyección era inferior al 0,5 % de la cantidad de hierro inyectada a las 16 semanas del tratamiento. Como se ve por la tabla, el orden de magnitud de la dosis no parece influir de manera digna de nota en el curso de la absorción a las 8 semanas después del tratamiento.

Los valores de hemoglobina obtenidos en los ensayos resultan por las figs. 1 y 2, indicando la fig. 1 los valores medios del grupo de control (camadas 5 y 6) entre el 1º hasta el 24º día de vida, y la fig. 2 los valores medios para animales tratados en parte (3 animales de la camada 2) con 180 mg de Fe y en parte (7 animales de la camada 3) con 270 mg de Fe. Para poder seguir durante un tiempo más largo, el efecto del preparado de hierro inyectado sobre el cuadro de la hemoglobina, se empleó un aditivo de la comida que contenía hierro. Este alimento es administrado corrientemente sólo a las 3 semanas después del nacimiento, pero en el presente caso



no antes de las 5 semanas después del nacimiento (como se indica con flechas en la fig. 2).

430 Como se ve por la fig. 1, se verifica una progresiva reducción del contenido de hemoglobina en sangre en los animales no tratados. A los 24 días después de nacer, los animales revelan un notable cuadro de anemia con sólo 4,7 g. de hemoglobina (Hb) cada 100 ml. de sangre. La razón de este claro empeoramiento del valor de la hemoglobina es de buscar, entre otras causas, en que un recién nacido, al crecer normalmente, dobla su peso en aproximadamente 8 días, lo cual trae consigo un fuerte aumento del volumen de su sangre. En general, los valores de Hb inferiores a 9 g. de Hb cada 100 ml. de sangre, son considerados como reveladores de anemia. En este límite
435 se puede comprobar clínicamente si existe un estado de anemia. La falta de hierro y las perturbaciones de la balanza del hierro se manifiestan ya, sin embargo, con valores considerablemente superiores.

440 Como se ve por la fig. 2, se obtiene con la inyección de la cantidad baja (180 mg. de Fe por animal) un aumento del contenido de hemoglobina de la sangre durante la primera semana de tratamiento, pero ya después de otra semana, el rápido crecimiento y la síntesis de la hemoglobina, conducen a una pequeña reducción del valor de la hemoglobina. Esta reducción se hace luego cada vez mayor y
450



a las 4 semanas del tratamiento los animales poseen un contenido de hemoglobina en sangre de aproximadamente 7,5 g. cada 100 ml. de sangre.

455 Con el tratamiento que emplea la mayor cantidad, (270 ml. de Fe por animal), se obtiene hasta las 3 semanas de tratamiento un progresivo aumento del contenido de hemoglobina en los animales, a pesar del crecimiento relativamente rápido y de la formación de hemoglobina. A las tres semanas de la inyección, el valor Hb es de aproximadamente 12 g. de Hb cada 100 ml. de sangre. La cantidad 460 suministrada, sin embargo, no puede cubrir por completo la gran necesidad de hierro de los animales en rápido crecimiento. Por lo tanto, a las 4 semanas de tratamiento, puede observarse cierta reducción de los valores de Hb, a 465 las 5 semanas los valores han bajado a cerca de 11 g. de Hb cada 100 ml. de sangre. Después de empezar la administración de un aditivo que contiene hierro en la comida, se obtiene un aumento del contenido de hemoglobina en sangre, tanto que a las 9 semanas aproximadamente de nacer 470 los animales se obtienen valores de aproximadamente 13 - 14 g. de Hb cada 100ml. de sangre.

475 Esta solicitud, que corresponde a la depositada en Alemania el día 15 de diciembre de 1966, con el número 17.238/66, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artícu-



lo 4º. del Convenio de la Unión.

R E I V I N D I C A C I O N E S
= = = = =

1). Procedimiento para la obtención de un preparado de hierro para inyección intramuscular en lechones para asegurar una producción óptima de carne, conteniendo principalmente el preparado de hierro un complejo de hierro de elevado peso molecular, caracterizado por producirse primero un complejo de hierro de elevado peso molecular, adicionando en porciones a una solución de 85 - 130 ml. de ácido láctico cada 100 g. de Fe administrado y de 200 - 300 g. de un hidrato de carbono soluble en agua, cada 100 g. de Fe administrado, como por ejemplo dextrina o eventualmente sacarosa o una fracción de dextrana de bajo peso molecular, una solución de una sal de hierro soluble en agua, preferiblemente cloruro férrico o sulfato férrico, manteniéndose durante la adición un valor pH en la solución de 4,0 - 8,0 y preferiblemente de 6,5 - 7,6; precipitarse el coloide de hierro formado con un disolvente orgánico susceptible de mezclarse con agua, como por ejemplo alcohol, y secarse en el vacío y absorberse el preparado seco obtenido en una solución que contiene un ácido cítrico así como un componente de hexitol, como por ejemplo sorbitol, para la formación de un coloide en polidispersión, de una distribución de peso molecular que supera esencialmente el valor 40.000.



505 2). Procedimiento según la reivindicación 1),
caracterizado por disolverse el coloide de hierro precipitado con disolvente, antes del secado en vacío, en una solución de lactato y volverse a precipitar nuevamente a continuación con un disolvente.

510 3). Procedimiento según la reivindicación 1),
caracterizado por regularse la adición de sal férrica de modo que el contenido de hierro del preparado seco es de aproximadamente el 25 - 35 % en peso, y preferiblemente del 28 % en peso.

515 4). Procedimiento según la reivindicación 1),
caracterizado por absorberse el preparado seco en una solución que contiene 5 - 20 g. de ácido cítrico por litro de solución de inyección y 50 - 150 g. de un componente de hexitol por litro de solución para inyección en una cantidad tal que la solución de inyección acabada contiene a lo sumo 110 y preferiblemente 100 mg. de Fe por ml.

520 5). Procedimiento según la reivindicación 1),
caracterizado por el hecho de regularse el valor pH de la solución, previa adición del preparado seco, sobre 5,0 - 8,0 y preferiblemente 6,0 - 7,7, para esterilizarla después por calentamiento.

6). PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN PREPARADO DE HIERRO PARA INYECCION INTRAMUSCULAR".



Fig.1

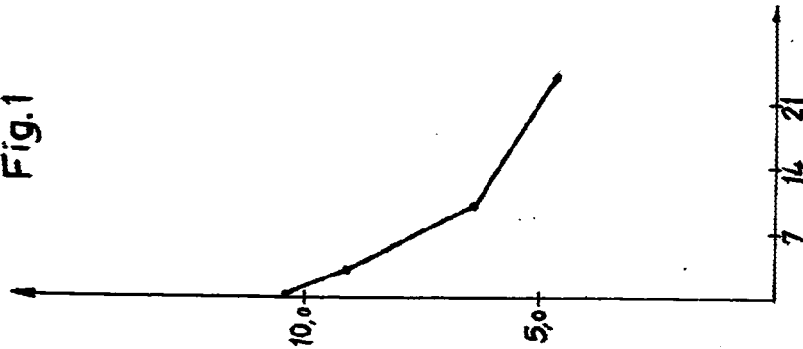
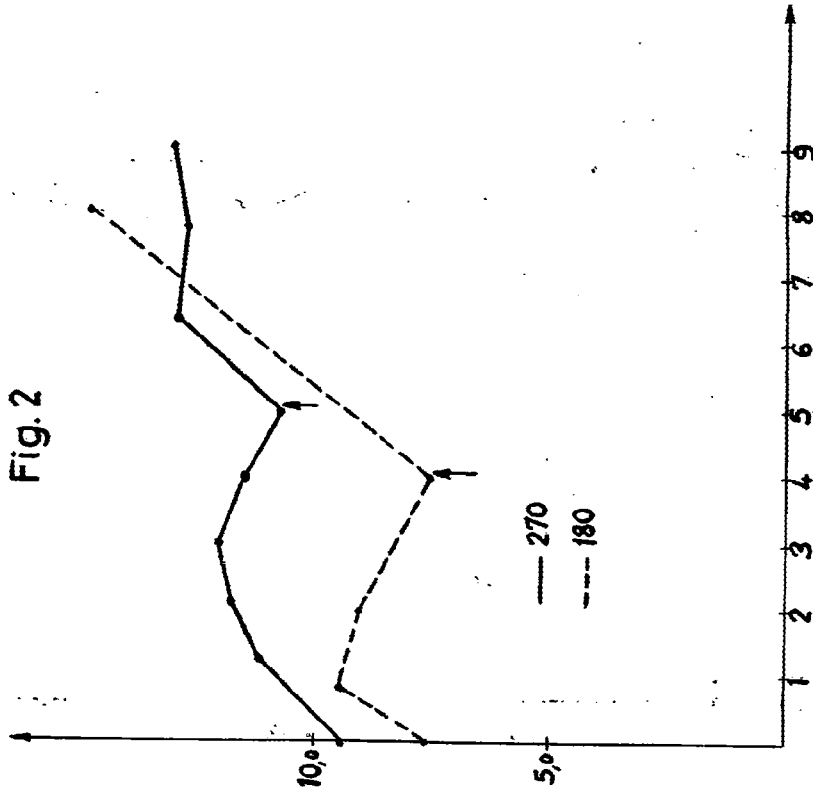


Fig.2



Escala variable
Madrid, 9 Diciembre de 1967

[Signature]