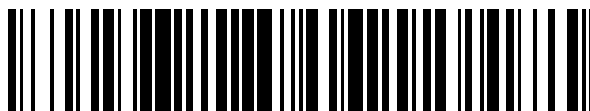


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 388 466**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/721** (2006.01)  
**A61K 8/37** (2006.01)  
**A61K 33/26** (2006.01)  
**A61P 7/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08849799 .5**  
96 Fecha de presentación: **13.11.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2222312**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.09.2010**

54 Título: **Preparación acuosa de hierro dextrano que tiene uno o más compuestos de para-hidroxibenzoato y/o sales de los mismos**

30 Prioridad:  
**13.11.2007 US 987505 P**  
**13.11.2007 DE 102007054794**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**15.10.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**15.10.2012**

73 Titular/es:  
**Agilan GmbH**  
**Lohner Str. 19**  
**49377 Vechta , DE**

72 Inventor/es:  
**BERGMANN, Stephan**

74 Agente/Representante:  
**Carpintero López, Mario**

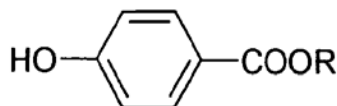
ES 2 388 466 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Preparación acuosa de hierro dextrano que tiene uno o más compuestos de para-hidroxibenzoato y/o sales de los mismos.

- 5 La presente invención se refiere a una preparación acuosa de hierro dextrano para la profilaxis o tratamiento de estados con déficit de hierro en un ser humano o un animal, estando el hierro presente en forma de iones  $\text{Fe}^{3+}$  y formando un complejo soluble en agua con el dextrano, caracterizado porque la preparación comprende uno, dos, tres, cuatro o más compuestos de fórmula general (I)



(I)

- 10 en la que R representa un radical alquilo C1 a C4 y/o comprende sales de los mismos, a una preparación de múltiples dosis para la profilaxis o tratamiento parenteral de estados con déficit de hierro en un ser humano o un animal, caracterizado porque la preparación de múltiples dosis comprende una preparación de acuerdo con la invención y un recipiente adecuado, o consiste en el mismo, a un kit que comprende o consiste en a) una preparación de múltiples dosis de acuerdo con la invención y b) jeringas adecuadas para inyectar la solución, a un uso de la preparación de acuerdo con la invención para la profilaxis o tratamiento parenteral de estados con déficit
- 15 de hierro en un ser humano o un animal, a un uso de uno, dos, tres, cuatro o más compuestos de fórmula general (I), habiéndose descrito la fórmula (I) anteriormente, a producir una preparación de hierro dextrano de acuerdo con la invención o a reducir el efecto secundario de una preparación de hierro dextrano de acuerdo con la invención en el caso de aplicación parenteral en un ser humano o un animal, y a un procedimiento para producir una preparación de acuerdo con la invención.

- 20 Entre las anemias, que son atribuibles a problemas de formación de hemoglobina, la anemia por carencia de hierro tiene la mayor importancia práctica y actualmente tiene la mayor importancia en todo el mundo como una enfermedad carencial (Aktories y col., "Allgemeine und n Pharmakologie und Toxikologie" [General and special pharmacology and toxicology], 9ª edición, pág. 737 ff. p. 737). La propia deficiencia de hierro puede ocurrir debido a un bajo suministro normalmente en combinación con una biodisponibilidad restringida, o debido a pérdidas de
- 25 sangre. Puesto que el hierro pueda absorberse de los alimentos, el hierro trivalente ( $\text{Fe}^{3+}$ ) se reduce por la ferrireductasa Dcytb, que está localizada en la membrana del borde en cepillo de los enterocitos en el intestino delgado, a hierro divalente ( $\text{Fe}^{2+}$ ) y después está disponible para la proteína de transporte DMT1 para transportarlo a los enterocitos.

- 30 Para aumentar la biodisponibilidad de hierro trivalente en el caso de aplicación oral desde los alimentos, es recomendable tomar ácido cítrico o ácido ascórbico al mismo tiempo, puesto que de esta manera se forman complejos solubles con el hierro trivalente en el alimento y, por lo tanto, más hierro trivalente está disponible para la reducción, precisamente en la región superior del tracto del intestino delgado donde el hierro trivalente precipita en forma de oxihidrato de hierro debido al pH predominante y, por lo tanto, ya no está disponible más para la reducción.

- 35 Si el tratamiento terapéutico con hierro es necesario, las preparaciones de hierro para aplicación oral o parenteral han estado disponibles durante muchos años.

- Las preparaciones de hierro para aplicación oral se distinguen en que el hierro divalente se administra directamente en forma de sus sales, normalmente en combinación con ácido ascórbico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido aspártico o con el complejo sulfato de glicina. Por un lado, el hierro divalente no precipita a los valores de pH en la región del intestino delgado donde tiene lugar la absorción del hierro y, por otro lado, el hierro divalente puede captarse directamente por el mecanismo de transporte descrito anteriormente y no necesita ser reducido de
- 40 antemano.

- En contraste con esto, la aplicación parenteral de hierro trivalente usa el hecho de que está unido a hemoglobina en este estado de oxidación. Estas preparaciones de hierro también se denominan "preparaciones de azúcar de hierro" puesto que, en este caso, los complejos solubles de hierro trivalente se forman con sacarosa, dextranos, dextrinas, etc., que no solo evitan la precipitación de oxihidratos de hierro en la preparación parenteral, sino que también evitan específicamente cuando la preparación de hierro dextrano de acuerdo con la invención se inyecta o infunde en el
- 45 cuerpo del ser humano o animal.

- El documento DE 938 502 describe un procedimiento para producir un complejo coloidal de ferrihidróxido dextrano adecuado para el tratamiento de la anemia por carencia de hierro, que se usa principalmente para inyección intramuscular, pero que también puede emplearse por vía intravenosa.
- 50

El documento DE 12 19 171 describe análogamente un procedimiento para producir una preparación que contiene hierro para inyección intramuscular usando soluciones de sal férrica, ácidos oxicarboxílicos y hexitas. El ácido cítrico, ácido glucónico, ácido tartárico y ácido málico se prevén aquí como ácidos oxicarboxílicos. La dextrina, o una fracción de dextrano de bajo peso molecular, también pueden añadirse aquí.

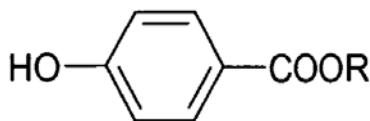
5 El documento EP 00 44 050 describe análogamente un procedimiento para producir complejos de hidróxido de hierro (III)-dextrano con un carbonato alcalino, carbonato de amonio o un carbonato de una base orgánica, que es inerte con respecto a los componentes de reacción que se añaden a la solución ácida que contiene un dextrano parcialmente despolimerizado y una sal de hierro (III), añadiéndose posteriormente un hidróxido de metal alcalino o hidróxido de amonio, llevándose la suspensión formada a solución por calentamiento y la solución se procesa de una manera conocida *per se*.

El documento EP 06 34 174 A1 desvela una preparación para el tratamiento del déficit de hierro para el sector veterinario, que describe un complejo de un dextrano carboxilado, obtenido por procedimientos microbiológicos particulares, con una sal de hierro.

15 El objeto de la presente invención es proporcionar una preparación de hierro alternativa para aplicación parenteral, que tiene preparaciones mejoradas en comparación con las preparaciones de hierro de la técnica anterior. Para propiedades fisicoquímicas idénticas, las propiedades mejoradas pueden consistir en (i) reducir el efecto secundario potencial, por ejemplo toxicidad reducida, (ii) mejorar la biodisponibilidad, (iii) mejorar la aceptación medioambiental y/o procedimientos de producción sencillos.

20 Dichos objetos se consiguen mediante las materias objeto de acuerdo con la invención, como se describe en la presente descripción, pero también en las reivindicaciones adjuntas.

Una materia objeto de la presente invención, por lo tanto, se refiere a una preparación acuosa de hierro dextrano para la profilaxis o tratamiento de estados con déficit de hierro en un ser humano o un animal, estando el hierro presente en forma de iones  $Fe^{3+}$  y formando un complejo soluble en agua con el dextrano, caracterizado porque la preparación comprende uno, dos, tres, cuatro o más compuestos de fórmula general (I).



25 (I)

en la que R representa un radical alquilo C1 a C4, y/o comprende sales de los mismos.

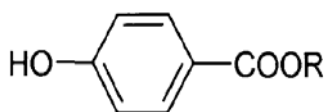
30 Otra materia objeto de la presente invención se refiere a una preparación de múltiples dosis para la profilaxis o tratamiento parenteral de estados con déficit de hierro en un ser humano o un animal, caracterizado porque la preparación de múltiples dosis comprende una preparación de acuosa de hierro dextrano de acuerdo con la invención y un recipiente adecuado, o consiste en el mismo.

Otra materia objeto de la presente invención se refiere a un kit que comprende o consiste en

- a) una preparación de múltiples dosis de acuerdo con la invención y
- b) una, dos, tres o más jeringas adecuadas para inyectar la preparación o
- c) uno, dos o más conjuntos de infusión para infundir la preparación.

35 Otra materia objeto de la presente invención se refiere a un uso de una preparación acuosa de hierro dextrano de acuerdo con la invención para la profilaxis o tratamiento parenteral de un estado con déficit de hierro en un ser humano o un animal.

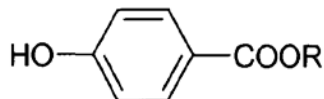
Otra materia objeto de la presente invención se refiere al uso de uno, dos, tres, cuatro o más compuestos de fórmula general (I)



(I)

en la que R representa un radical alquilo C1 a C4, y/o sales de los mismos, para producir una preparación de hierro dextrano de acuerdo con la invención.

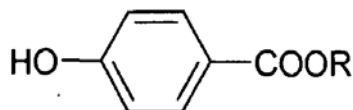
Otra materia objeto de la presente invención se refiere a un uso de uno, dos, tres, cuatro o más compuestos de fórmula general (I)



5 (I)  
 en la que R representa un radical alquilo C1 a C4, y/o sales de los mismos, para reducir los efectos secundarios de una preparación de hierro dextrano de acuerdo con la invención en el caso de aplicación parenteral en un ser humano o un animal.

10 Otra materia objeto de la presente invención se refiere a un procedimiento para producir una preparación de hierro dextrano de acuerdo con la invención, caracterizado porque

- a) se proporcionan uno o más compuestos de Fe<sup>3+</sup> diferentes
- b) se proporcionan uno o más compuestos de dextrano diferentes,
- c) se proporcionan uno, dos, tres, cuatro o más compuestos de fórmula general (I)



15 (I)  
 en la que R representa un radical alquilo C1 a C4, y/o sales de los mismos, y  
 d) los compuestos de las etapas a), b), c) y d) están disueltos en agua.

La presente invención está basada en el descubrimiento de que una preparación de hierro dextrano de acuerdo con la invención tiene propiedades mejoradas en comparación con las preparaciones de hierro de la técnica anterior.

20 Estas incluyen, en particular, propiedades mejoradas en relación con un potencial de efectos secundarios reducido, puesto que se han observado pocas inflamaciones en el caso de aplicación parenteral debido a la baja toxicidad. Adicionalmente, se ha descubierto que podría observarse una biodisponibilidad mejorada en comparación con las preparaciones de la técnica anterior.

25 El mecanismo que conduce a la mejora en la biodisponibilidad aún no se ha determinado con certeza concluyente, aunque se supone que uno o más compuestos de fórmula (I), como se ha descrito anteriormente, contribuyen a la mejora en la biodisponibilidad.

30 Otra ventaja de la preparación de hierro dextrano de acuerdo la invención es que la proporción del fenol conservante usado convencionalmente en preparaciones de múltiples dosis puede reducirse usando uno o más compuestos de fórmula (I), como se ha descrito anteriormente, o que el fenol como un conservante está totalmente reemplazado por uno o más compuestos de fórmula (I). Esto es ventajoso, en particular, puesto que el fenol se clasifica como un compuesto tóxico y, por lo tanto, es menos ecológico.

La presente invención, por lo tanto, proporciona materias objeto que tienen ventajas sorprendentes en comparación con las materias objeto de la técnica anterior, que no eran predecibles para un experto en la materia.

35 A continuación se describirán las realizaciones preferidas de las materias objeto de acuerdo con la invención. Las realizaciones preferidas de las materias objeto individuales de acuerdo con la invención pueden también ser preferidas en las otras materias objeto, incluso aunque éstas se describan explícitamente.

En el sentido de la presente invención, la expresión "radicales alquilo C1 a C4" incluye metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo.

Los compuestos de fórmula (I) preferidos se seleccionan entre el grupo que consiste en 4-hidroxibenzoato de metilo, 4-hidroxibenzoato de etilo, 4-hidroxibenzoato de propilo, 4-hidroxibenzoato de butilo y sales de los mismos. Son

particularmente preferidas para su uso en preparaciones de hierro dextrano de acuerdo con la invención las sales de sodio de la siguiente combinación de compuestos (i) 4-hidroxibenzoato de metilo preferido dentro del intervalo de 0,5 a 2,5 mg/ml y 4-hidroxibenzoato de propilo preferido dentro del intervalo de 0,05 a 0,38 mg/ml o (ii) 4-hidroxibenzoato de metilo, 4-hidroxibenzoato de etilo, 4-hidroxibenzoato de propilo y 4-hidroxibenzoato de butilo preferido para cada uno de estos compuestos independientes de los otros dentro del intervalo de 0,3 a 1,0 mg/ml o (iii) 4-hidroxibenzoato de etilo y 4-hidroxibenzoato de butilo preferido para cada uno de estos compuestos independiente de los otros dentro del intervalo de 0,5 a 2,0 mg/ml, en el que la proporción de cada compuesto mencionado en este párrafo está relacionada con el volumen total de la preparación final. Los intervalos mencionados en este párrafo pueden ser válidos para otras sales distintas de las sales de sodio así como para los ésteres respectivos.

"Parenteral", en particular "preparación parenteral", en el sentido de la presente invención, debe entenderse como una preparación estéril que está destinada para inyección (inyectables) o infusión (infundibles) en el cuerpo humano o animal.

Las preparaciones para inyección, en el sentido de la presente invención, son preparaciones que comprenden un volumen que permite la aplicación repetida de 0,5 a 5 ml, las preparaciones preferentemente tienen volúmenes de hasta 500 ml, más preferentemente 50 ml, 100 ml o 200 ml.

Las preparaciones para infusión, en el sentido de la presente invención, convencionalmente tienen volúmenes mayores que las preparaciones para inyección, preferentemente mayores de 100 ml, más preferentemente 500 ml.

Las preparaciones de acuerdo con la invención posiblemente pueden necesitar posiblemente adaptarse a los requisitos necesarios respectivamente para las preparaciones para inyección, preferentemente para aplicación en el tejido muscular, o para las preparaciones para infusión, preferentemente para la aplicación en venas vasculares. En particular, puede darse el caso de que la solución de hierro dextrano de acuerdo con la invención tenga que diluirse para aplicación intravenosa. En este caso, pueden usarse todos los disolventes convencionales para aplicación intravenosa, usándose preferentemente una solución de glucosa con una potencia del 5% o una solución de NaCl estéril con una potencia del 0,9%.

La expresión "preparación de múltiples dosis" de acuerdo con una de las materias objeto de la presente invención pretende significar una preparación de hierro dextrano de acuerdo con la invención que se proporciona en un recipiente adecuado, de manera que su volumen es suficiente para dos, tres, cuatro o más aplicaciones parenterales convencionales en el cuerpo humano o animal, es decir, para múltiples usos, para la profilaxis o tratamiento de estados con déficit de hierro. Puesto que, en este caso, un volumen adecuado de una preparación de hierro dextrano de acuerdo con la invención es necesario tomarlo dos, tres, cuatro o más veces desde el recipiente adecuado, la preparación de hierro dextrano de acuerdo con la invención debe conservarse correspondientemente para satisfacer los requisitos de una preparación de múltiples dosis.

La aplicación parenteral de la preparación de hierro dextrano de acuerdo con la invención y sus realizaciones preferidas se usa preferentemente para lechones, particularmente preferentemente para la profilaxis de anemia por carencia de hierro en lechones jóvenes.

Una preparación acuosa de hierro dextrano de acuerdo con la invención puede contener análogamente también fenol. El fenol está presente entonces en una cantidad tal que el fenol confiera propiedades conservantes convencionales. El contenido de fenol preferentemente está en un intervalo de 0 a 10 mg/ml, más preferentemente 5 mg/ml, expresado en términos del volumen de la preparación final.

Una preparación de hierro dextrano de acuerdo con la invención, sin embargo, preferentemente comprende fenol en una concentración que convencionalmente ya no es más suficiente para conferir propiedades conservantes. La propiedad conservante se confiere entonces por combinación con uno o más compuestos de fórmula (I), como se ha descrito anteriormente.

El contenido de fenol, por lo tanto, preferentemente está en un intervalo de 0 a 5 mg/ml, más preferentemente a 0 mg/ml, expresado en términos del volumen final de la preparación de hierro dextrano de acuerdo con la invención.

En una preparación de hierro dextrano de acuerdo con la invención, el complejo de hierro dextrano convencionalmente tiene un peso molecular medio (Mn) de 50.000 a 150.000 daltons. Se prefieren pesos moleculares medios (Mn) del complejo de hierro dextrano de 90.000 a 120.000 daltons.

El dextrano en el complejo de hierro dextrano de una preparación de hierro dextrano de acuerdo con la invención tiene un peso molecular medio (Pm) convencionalmente de 400 a 20.000 daltons. Aquí, se prefieren los pesos moleculares medios (Pm) del dextrano en una preparación de hierro dextrano de acuerdo con la invención de 5000 a 7500 daltons, o como alternativa de 400 a 2500 daltons. Cuanto menor sea el peso molecular medio (Pm) del dextrano mejor será su compatibilidad.

Para una preparación de hierro dextrano de acuerdo con la invención, pueden usarse todas las sales y óxidos de  $Fe^{3+}$  convencionales, preferentemente  $FeCl_3$  o  $Fe_2O_3$ , siendo  $FeCl_3$  particularmente preferido por razones de coste y

toxicidad.

- 5 En una preparación de hierro dextrano de acuerdo con la invención, la proporción de  $\text{Fe}^{3+}$  en peso, expresada en términos del volumen total de la preparación final, convencionalmente está en el intervalo de 20 a 250 g/l, habiéndose calculado la proporción de  $\text{Fe}^{3+}$  en peso en base a la masa atómica relativa, 55,847 g/mol, del Fe. Aquí se prefieren proporciones de  $\text{Fe}^{3+}$  en peso, expresadas en términos del volumen total de la preparación de hierro dextrano de acuerdo con la invención, de 95 a 105 g/l (correspondiente aproximadamente a una solución con una potencia del 10%), como alternativa de 190 a 210 g/l (correspondiente aproximadamente a una solución con una potencia del 20%) o como alternativa de 45 a 55 g/l (correspondiente aproximadamente a una solución con una potencia del 5%).
- 10 El volumen total de la preparación final representa convencionalmente un volumen que puede usarse para una aplicación de múltiples dosis, es decir, para múltiple usos. El volumen total de la preparación de final de hierro dextrano de acuerdo con la invención preferentemente está en el intervalo de 10 a 100 ml, más preferentemente 100 ml o 250 ml.
- 15 El agua para la preparación acuosa de hierro dextrano de acuerdo con la invención es convencionalmente agua con calidad para inyección.
- 20 Una preparación de hierro dextrano de acuerdo con la invención puede comprender auxiliares adicionales, que pueden usarse convencionalmente para producir compuestos parenterales, inyectables o infundibles. Los auxiliares preferidos se seleccionan entre el grupo que consiste en: cloruro sódico, carbonato sódico, ácido clorhídrico, hidróxido sódico, alcohol bencílico y/o clorocresol, ácidos orgánicos, preferentemente ácido ascórbico, EDTA sódico y/o bisulfito sódico.
- 25 Como ya se ha descrito anteriormente, uno o más compuestos de fórmula (I) y sus realizaciones preferidas ya confieren propiedades conservantes, de manera que, preferentemente, no deben incluirse otros conservantes adicionalmente en la preparación de acuerdo con la invención. Como una alternativa, sin embargo, la preparación de acuerdo con la invención puede comprender también otros conservantes convencionales, preferentemente fenol, alcohol bencílico y/o clorocresol, en concentraciones tales que confieran convencionalmente propiedades conservantes, pero también en concentraciones en las que convencionalmente no confieren propiedades conservantes, sino que conducen a la conservación de la preparación de hierro dextrano de acuerdo con la invención en combinación con uno, dos, tres, cuatro o más compuestos de fórmula (I) y sus realizaciones preferidas.
- 30 Todos los recipientes usados convencionalmente para múltiples usos pueden usarse como recipientes para la preparación de múltiples dosis de acuerdo con la invención. Estos recipientes se seleccionan preferentemente entre el grupo que consiste en: vidrios, preferentemente vidrio farmacéutico tipo 1 y tipo 2, o plásticos/polímeros, preferentemente polipropileno (PP), polietileno (PE) y polietilentereftalato (PET).
- 35 Aparte de la preparación de múltiples dosis de acuerdo con la invención y sus realizaciones preferidas, 1, 2 o más jeringas adecuadas para inyección parenteral de la solución se proporcionan en un kit de acuerdo con la invención. Estas jeringas, que son convencionalmente adecuadas para la inyección parenteral de las soluciones, pueden usarse en jeringas adecuadas.
- En el procedimiento de acuerdo con la invención para producir una preparación de hierro dextrano de acuerdo con la invención, los compuestos de los constituyentes a) a c) se llevan a solución por procedimientos habituales con el agua que se proporciona, preferentemente agua con calidad para inyección.
- 40 Si se pretende que la preparación de acuerdo con la invención contenga otros auxiliares, como se ha descrito anteriormente, estos se añaden a una preparación ya premezclada de acuerdo con los requisitos.
- En una realización alternativa, el complejo de hierro dextrano que se forma puede hacerse precipitar por adición de isopropanol y el sobrenadante posteriormente puede decantarse. El complejo de hierro dextrano precipitado se seca después por pulverización preferentemente y, posteriormente, se redisuelve en agua.
- 45 Las materias objeto de la presente invención se representarán a continuación mediante los siguientes ejemplos, no estando restringido el alcance protector de acuerdo con la invención a los ejemplos presentados específicamente. Las realizaciones preferidas pueden verse también en los componentes individuales y etapas del procedimiento, que pueden combinarse con las materias de objetos generales y preferidas de acuerdo con la invención mencionada anteriormente.

## 50 Ejemplo 1

**Ejemplos ejemplares para la producción de la preparación de hierro dextrano de acuerdo con la invención:**

Procedimiento de producción alternativo 1:

1 litro contiene:

1.	hierro dextrano en polvo (30%)	333,3 g
2.	agua con calidad para inyección	860,5 g
3.	éster metílico de Na PHB	0,5 g
4.	éster propílico de Na PHB	0,05 g
5.	cloruro sódico	1,0 g

Se usa HCl o NaOH, opcionalmente, para ajustar el pH.

El agua con calidad para inyección se proporciona a aproximadamente 65 °C y el aditivo (NaCl) se disuelve en su interior. El hierro dextrano se añade posteriormente. El éster de PHB se añade después mientras se agita. El pH se ajusta ahora a 11,5 con NaOH. El pH se ajusta posteriormente a 6,5 con HCl. Finalmente, se llega a la cantidad de lote diana con agua con calidad para inyección.

5

#### Procedimiento de producción alternativo 2

1 litro contiene:

1.	solución de hierro dextrano (15%)	666,7 g
2.	agua con calidad para inyección	527,2 g
3.	éster metílico de Na PHB	0,5 g
4.	éster propílico de Na PHB	0,05 g
5.	cloruro sódico	1,0 g

Se usa HCl y/o NaOH, opcionalmente, para ajustar el pH.

El agua con calidad para inyección se proporciona a aproximadamente 65 °C y el aditivo (NaCl) se disuelve en su interior. La solución de hierro dextrano se añade posteriormente. El éster de PHB se añade después mientras se agita. El pH se ajusta ahora a 11,5 con NaOH. El pH se ajusta posteriormente a 6,5 con HCl. Finalmente, se llega a la cantidad de lote diana con agua con calidad para inyección.

10

#### **Ejemplo 2**

##### **1. Detalles del Artículo de Ensayo**

##### 15 Formulación A (estado de la técnica)

Ingredientes activos 330 mg del complejo hidróxido de hierro (III)-dextrano/ml que consiste en:  
191 mg de hidróxido de hierro (III) correspondiente a 100 mg de hierro,  
139 mg de dextrano (peso molecular medio 6.000);  
5 mg de fenol/ml

20 Estado físico: solución para inyección

##### Formulación B (de acuerdo con la invención)

Ingredientes activos de 303 a 357 mg de hidróxido de hierro (III)-dextrano/en polvo al 28-33%/ml correspondiente a 100 mg de hierro,  
1,326 mg de metil-4-hidroxibenzoato sódico,  
0,013 mg de propil-4-hidroxibenzoato sódico

25 Estado físico: solución para inyección

##### **2. Diseño Experimental y Procedimientos**

###### Diseño experimental

El objetivo de este estudio explicativo era evaluar la eficacia y tolerancia de las dos Formulaciones A y B en lechones cuando se administraba mediante una inyección individual subcutánea o intramuscular.

30

Dieciséis cerdos domésticos macho y hembra, de 2 días de edad, clínicamente sanos, con un intervalo de peso corporal de 1,0 a 2,9 kg, se asignaron a uno de los cuatro grupos de ensayo de este estudio, cada uno de los cuales consistía en 2 animales macho y 2 hembra. Todos los animales recibieron la Formulación A (grupos I y II) o la Formulación B (grupos III y IV) una vez en el día 0 por inyección intramuscular (grupos I y III) o subcutánea (grupos II y IV). Todas las inyecciones se dieron a una dosis de 200 mg de hierro (Fe<sup>3+</sup>)/kg de peso corporal correspondiente a 2 ml de solución/kg.

35

Las muestras de sangre para la determinación de concentraciones de hierro en plasma se recogieron para todos los animales a las 0 horas (es decir, antes del tratamiento) y a las 1, 6, 10, 24 y 48 horas después del tratamiento. Las observaciones clínicas se realizaron en estos puntos temporales. La evaluación de los sitios de inyección se realizó una vez al día y los pesos corporales se determinaron antes del tratamiento en el día 0 y al completarse el estudio (es decir, en el día 2). Los animales de los grupos III y IV se sometieron a necropsia en el día 2.

40

Evaluación del sitio de inyección

Los sitios de inyección se evaluaron una vez antes del tratamiento y una vez al día posteriormente.

La evaluación del sitio de inyección incluía la evaluación de:

Enrojecimiento

5 El sitio de inyección se observó para cualquier aparición de enrojecimiento, que se evaluó siendo las siguientes puntuaciones:

Puntuación 1	= ninguno	(no había enrojecimiento observable)
Puntuación 2	= ligero	(enrojecimiento del sitio de inyección y el área inmediatamente circundante)
Puntuación 3	= moderado	(enrojecimiento del sitio de inyección y una gran área circundante)
Puntuación 4	= severo	(coloración rojo oscuro o negra del sitio de inyección y del área circundante)

Hinchazón

El sitio de inyección se observó y palpó para cualquier hinchazón, que se evaluó usando las siguientes puntuaciones:

Puntuación 1	= ninguna	(no había hinchazón perceptible)
Puntuación 2	= mínima	(hinchazón mínima, solo palpable en el sitio de inyección)
Puntuación 3	= ligera	(ligera hinchazón del sitio de inyección y del área inmediatamente circundante)
Puntuación 4	= moderada	(hinchazón distinguible del sitio de inyección y del área circundante)
Puntuación 5	= severa	(hinchazón marcada que se extiende bastante más allá del sitio de inyección)

10

Temperatura

Se puso la mano sobre el sitio de inyección y la temperatura de la piel suprayacente se evaluó en comparación con la de otras regiones del cuerpo. La temperatura se registró usando las siguientes puntuaciones:

Puntuación 1	= "normal"	(la temperatura parece "normal", similar a la temperatura de la piel de otras regiones del cuerpo del animal)
Puntuación 2	= templado	(la temperatura parece ligeramente más templada que la temperatura de la piel de otras regiones del cuerpo del animal)
Puntuación 3	= caliente	(la temperatura parece notablemente más caliente que la temperatura de la piel de otras regiones del cuerpo del animal)

Dolor

15 El dolor se evaluó por palpado en el sitio de inyección usando las siguientes puntuaciones:

Puntuación 1	= ausente	(no había signos de dolor perceptibles)
Puntuación 2	= presente	(con signos de dolor perceptibles)

También se registró cualquier otro hallazgo específico observado en el sitio de inyección.

Química clínica - determinación de las concentraciones de hierro en plasma

Las muestras de sangre (aproximadamente 1 ml) se recogieron en tubos de heparina sódica de la vena yugular/vena cava craneal para investigaciones de química clínica usando una aguja estéril desechable (23G, 0,6 x 30 mm).

20 Después de la extracción, la muestra de sangre heparinizada se agitó suavemente para evitar la coagulación, se puso en un recipiente con elementos refrigerantes y se transportó a la instalación de ensayo.

Las muestras de plasma se prepararon allí y se analizaron para concentraciones de hierro [ $\mu\text{mol/l}$ ] usando un analizador BECKMAN Synchron CX<sup>®</sup>7 (Beckman Coulter, Inc., Fullerton, EE.UU.).

**3. Evaluación de los Datos**

25 Todos los valores individuales se tabularon por animal, grupo de tratamiento y punto temporal de examen.

Para los pesos corporales y las concentraciones de hierro en plasma se calcularon estadísticas descriptivas y se tabularon.

Las concentraciones en plasma de hierro también se presentan gráficamente con el tiempo.

La unidad estadística/experimental era el animal individual.



**Tabla 1: Evaluación del sitio de inyección - Grupo I (hallazgos individuales)**

Día del estudio	Animal N°															
	101				102				151				152			
	R	S	T	P	R	S	T	P	R	S	T	P	R	S	T	P
0	1*	1*	1*	1*	1*	1*	1*	1*	1*	1*	1*	1*	1*	1*	1*	1*
1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1
2	1	1	1	1	1	2	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1

\* antes del tratamiento  
R = Enrojecimiento: 1 = ninguno 2 = ligero 3 = moderado 4 = severo  
S = Hinchazón: 1 = ninguna 2 = mínima 3 = ligera 4 = moderada 5 = severa  
T = Temperatura: 1 = "normal" 2 = templado 3 = caliente  
P = Dolor: 1 = ausente 2 = presente

**Tabla 2: Evaluación del sitio de inyección - Grupo II (hallazgos individuales)**

Día del estudio	Animal N°															
	201				202				251				252			
	R	S	T	P	R	S	T	P	R	S	T	P	R	S	T	P
0	1*	1*	1*	1*	1*	1*	1*	1*	1*	1*	1*	1*	1*	1*	1*	1*
1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1
2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

\* antes del tratamiento  
R = Enrojecimiento: 1 = ninguno 2 = ligero 3 = moderado 4 = severo  
S = Hinchazón: 1 = ninguna 2 = mínima 3 = ligera 4 = moderada 5 = severa  
T = Temperatura: 1 = "normal" 2 = templado 3 = caliente  
P = Dolor: 1 = ausente 2 = presente

**Tabla 3: Evaluación del sitio de inyección - Grupo III (hallazgos individuales)**

Día del estudio	Animal N°															
	301				302				351				352			
	R	S	T	P	R	S	T	P	R	S	T	P	R	S	T	P
0	1*	1*	1*	1*	1*	1*	1*	1*	1*	1*	1*	1*	1*	1*	1*	1*
1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

\* antes del tratamiento  
R = Enrojecimiento: 1 = ninguno 2 = ligero 3 = moderado 4 = severo  
S = Hinchazón: 1 = ninguna 2 = mínima 3 = ligera 4 = moderada 5 = severa  
T = Temperatura: 1 = "normal" 2 = templado 3 = caliente  
P = Dolor: 1 = ausente 2 = presente

**Tabla 4: Evaluación del sitio de inyección - Grupo III (hallazgos individuales)**

Día del estudio	Animal N°															
	301				302				351				352			
	R	S	T	P	R	S	T	P	R	S	T	P	R	S	T	P
0	1*	1*	1*	1*	1*	1*	1*	1*	1*	1*	1*	1*	1*	1*	1*	1*
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

\* antes del tratamiento  
R = Enrojecimiento: 1 = ninguno 2 = ligero 3 = moderado 4 = severo  
S = Hinchazón: 1 = ninguna 2 = mínima 3 = ligera 4 = moderada 5 = severa  
T = Temperatura: 1 = "normal" 2 = templado 3 = caliente  
P = Dolor: 1 = ausente 2 = presente

**Tabla 5: Evaluación del sitio de inyección - Otros hallazgos - Grupos I y II (hallazgos individuales)**

Día del estudio	Animal N°							
	101	102	151	152	201	202	251	252
0	-*	-*	-*	-*	-*	-*	-*	-*
1	1a	1a	1a	1a	1a	1a	1a	1a
2	1a	1b	1a	1b	1a	1a	1a	1a

\* antes del tratamiento  
- = sin hallazgos específicos  
1a = coloración oscura difusa (~ 1,5 - 4 x 1,5 - 5 cm)  
1b = coloración difusa ligeramente oscura (~ 1,5 - 2 x 1 - 2 cm)

**Tabla 6: Evaluación del sitio de inyección - Otros hallazgos - Grupos III y IV (hallazgos individuales)**

Día del estudio	Animal N°							
	301	302	351	352	401	402	451	452
0	-*	-*	-*	-*	-*	-*	-*	-*
1	1b	-	-	-	-	1b	1b	-
2	-, n	-, n	-, n	-, n	-, n	-, n	-, n	-, n

\* antes del tratamiento  
- = sin hallazgos específicos  
n = necropsia  
1b = coloración difusa ligeramente oscura (~ 1,5 - 2 x 1 - 2 cm)

**Tabla 7 Concentraciones de hierro en plasma [μmol/l] - Grupos I y II (valores medios y desviaciones típicas)**

Día del estudio	Punto temporal	Grupo I			Grupo II		
		n	Media	DT	n	Media	DT
0	0 h*	4	26,33	20,96	4	12,98	2,89
	1 h	4	44,23	6,85	4	37,38	5,92
	6 h	4	71,75	7,07	4	67,93	13,32
	10 h	4	79,90	8,49	4	75,43	9,13
1	24 h	4	43,50	19,83	4	75,43	9,13
2	48	4	13,90	8,12	4	31,13	10,35
* antes del tratamiento							

**Tabla 8 Concentraciones de hierro en plasma [μmol/l] - Grupos III y IV (valores medios y desviaciones típicas)**

Día del estudio	Punto temporal	Grupo I			Grupo II		
		n	Media	DT	n	Media	DT
0	0 h*	4	10,48	6,09	4	12,20	3,75
	1 h	4	77,58	23,22	4	55,60	7,75
	6 h	4	129,25	45,27	4	112,38	5,15
	10 h	4	150,00	15,69	4	125,88	18,58
1	24 h	4	97,50	16,19	4	122,00	13,58
2	48	4	43,65	12,34	4	66,63	20,21
* antes del tratamiento							

**Tabla 9 Concentraciones de hierro en plasma individuales [μmol/l] - Grupos I y II (valores individuales)**

Día del estudio	Punto temporal	Animal N°							
		101	102	151	152	201	202	251	252
0	0 h*	56,0	23,4	18,9	7,0	15,6	10,0	15,3	11,0
	1 h	53,2	40,0	37,9	45,8	34,4	44,3	39,9	30,9
	6 h	77,9	77,2	68,7	63,2	56,9	79,0	55,9	79,9
	10 h	78,0	90,0	82,0	69,6	75,7	83,0	62,5	80,5
1	24 h	31,8	71,7	42,7	27,8	42,6	75,4	46,5	71,7
2	48	9,4	25,6	7,6	13,0	28,4	34,5	18,5	43,1
* antes del tratamiento									

**Tabla 10 Concentraciones de hierro en plasma individuales [ $\mu\text{mol/l}$ ] - Grupos III y IV (valores individuales)**

Día del estudio	Punto temporal	Animal N°							
		301	302	351	352	401	402	451	452
0	0 h*	6,8	4,0	17,0	14,1	17,5	8,7	10,9	11,7
	1 h	59,8	75,3	64,2	111,0	46,2	52,7	59,8	63,7
	6 h	77,0	177,5	108,0	154,5	119,0	107,0	110,0	113,5
	10 h	130,0	148,5	153,5	168,0	125,5	151,0	120,5	106,5
1	24 h	79,0	118,5	96,5	96,0	130,0	137,0	110,5	110,5
2	48	27,1	53,8	52,3	41,4	62,9	81,9	39,5	82,2
* antes del tratamiento									

### Evaluación del sitio de inyección

Los hallazgos individuales en el sitio de inyección de los animales de los parámetros puntuados enrojecimiento, hinchazón, temperatura y dolor durante todo el periodo de estudio se presentan en las Tablas 1 a 4. Una descripción de los hallazgos individuales en el sitio de inyección se da en las Tablas 5 (grupos I y II) y 6 (grupos III y IV).

El enrojecimiento se puntuó en una escala de 1-4, la hinchazón en una escala de 1-5, la temperatura en una escala de 1-3 y el dolor en una escala de 1-2.

En el día 0 (es decir, antes del tratamiento), todos los animales se clasificaron con la puntuación 1 para todos los parámetros puntuados, correspondiente a que no había enrojecimiento, no había hinchazón, la temperatura era "normal" y no había dolor.

Después de la administración intramuscular al grupo I (Formulación A) y III (Formulación B) de animales en el día 0, se descubrió una ligera hinchazón en el sitio de inyección en el día 1 en dos de los cuatro animales del grupo I (es decir, los animales N° 102 y 151) y en uno de los cuatro animales del grupo III (es decir, el animal N° 301). En el día 2 no se observó hinchazón en todos los animales del grupo III pero aún seguía en los animales N° 102 y 151 del grupo I.

Se observó una coloración oscura y difusa del área del sitio de inyección en todos los animales del grupo I en el día 1 en contraste con solo una coloración ligeramente oscura y difusa en solo un animal del grupo III (es decir, el animal N° 301). En el día 2, aún se encontró una coloración oscura y ligeramente oscura y difusa en todos los animales del grupo I pero no en los animales del grupo III que recibieron la Formulación B.

Después de la administración subcutánea al grupo II (Formulación A) y IV (Formulación B) de animales en el día 0, se descubrió una ligera hinchazón en el sitio de inyección en el día 1 en dos de los 4 animales del grupo II (es decir, los animales N° 201 y 251) pero en ninguno de los 4 animales del grupo IV. En el día 2, todos los animales de ambos grupos II y IV ya no mostraron ninguna hinchazón más.

Todos los animales del grupo II presentaron una coloración oscura y difusa del área de sitio de inyección en los días 1 y 2, mientras que un hallazgo similar, pero de un grado más ligero, se observó en dos de los 4 animales del grupo IV (es decir, los animales N° 402 y 451) en el día 1 únicamente. En el día 2, tal hallazgo no pudo encontrarse en ningún animal del grupo IV que se hubiera tratado con la Formulación B.

No se observó enrojecimiento, temperatura elevada o dolor en ningún animal de todos los grupos en ningún momento después del tratamiento intramuscular o subcutáneo.

En resumen, estos resultados indican una ligera hinchazón, y se encontró una coloración difusa y oscura en el sitio de inyección a una mayor incidencia después de ambos tratamientos subcutáneo e intramuscular, con la Formulación A en comparación con la Formulación B.

### Química clínica - Determinación de las concentraciones de hierro en plasma

Los valores medios y desviaciones típicas en los diversos puntos temporales de medición se presentan en las Tablas 7 (grupos I y II) y 8 (grupo III y IV), dándose los valores individuales en las Tablas 9 (grupos I y II) y 10 (grupos III y IV). Los valores medios de las concentraciones de hierro en plasma con el tiempo se presentan gráficamente en la Figura 1.

Las concentraciones de hierro medias en plasma fueron 26,33, 12,98, 10,48 y 12,20  $\mu\text{mol/l}$  en los grupos I, II, III y IV, respectivamente, antes del tratamiento en el día 0 (es decir, a las 0 horas). En el grupo I, los valores individuales variaban a una mayor extensión que en los otros tres grupos.

5 Después de la administración intramuscular a los grupos I (Formulación A) y III (Formulación B), los valores medios aumentaron hasta 10 horas después del tratamiento en ambos grupos, y disminuyeron de nuevo posteriormente. Sin embargo, la concentración en plasma máxima media era de 79,90  $\mu\text{mol/l}$  en el grupo I en contraste con 150,0  $\mu\text{mol/l}$  en el grupo III. A las 48 horas, las concentraciones de hierro volvieron aproximadamente a los niveles de pre-tratamiento o incluso por debajo en el grupo I, pero eran aún mayores en todos los animales del grupo III. Los valores medios respectivos fueron de 13,90 y 43,65  $\mu\text{mol/l}$ .

10 Se observó un resultado similar después de la administración subcutánea a los grupos II (Formulación A) y IV (Formulación B). Las concentraciones medias en plasma máximas se descubrieron a las 10 horas después del tratamiento en ambos grupos, con valores de 75,45  $\mu\text{mol/l}$  en el grupo II y 125,88  $\mu\text{mol/l}$  en el grupo IV, siendo este último claramente mayor. Los valores medios a las 24 horas empezaron a disminuir de nuevo en el grupo II con un valor real de 59,05  $\mu\text{mol/l}$ , aunque permanecieron a aproximadamente el mismo nivel en el grupo IV (es decir, 122,00  $\mu\text{mol/l}$ ). A las 48 horas, las concentraciones de hierro disminuyeron en ambos grupos a los valores medios respectivos de 31,13 y 66,63  $\mu\text{mol/l}$ , pero aún eran mayores que los niveles de pre-tratamiento.

15 En resumen, las concentraciones medias mayores se observaron para ambas formulaciones a las 48 horas después de la inyección subcutánea, en comparación con la inyección intramuscular.

20 Para ambas vías de administración se encontraron mayores concentraciones en plasma en todos los puntos temporales después del tratamiento con la Formulación B en comparación con la Formulación A.

#### 4. Conclusión

Los resultados del presente ejemplo permiten las siguientes conclusiones:

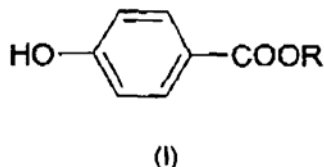
25 Los artículos de ensayo Formulación A y Formulación B generalmente se toleraron bien en lechones de 2 días de edad después de una inyección individual intramuscular o subcutánea a una dosis de 200 mg de hierro ( $\text{Fe}^{3+}$ )/kg de peso corporal.

Una ligera hinchazón y coloración oscura difusa estaban presentes en el sitio de inyección a una mayor incidencia después de ambas inyecciones, subcutánea e intramuscular, de la Formulación A en comparación con la Formulación B.

30 Para ambas vías de administración (es decir, intramuscular y subcutánea), se encontraron mayores concentraciones medias de hierro en plasma en todos los puntos temporales después del tratamiento con la Formulación B en comparación con la Formulación A.

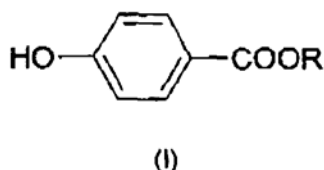
## REIVINDICACIONES

1. Una preparación acuosa de hierro dextrano apta para profilaxis o tratamiento de estados con déficit de hierro en un ser humano o un animal, estando el hierro presente en forma de iones  $\text{Fe}^{3+}$  y formando un complejo soluble en agua con el dextrano, **caracterizada porque** la preparación comprende uno, dos, tres, cuatro o más compuestos de fórmula general (I)



en la que R representa un radical alquilo C1-C4 y/o comprende sales de los mismos.

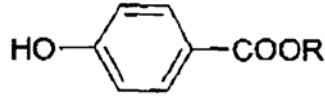
2. Preparación de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso como medicamento.
3. Preparación de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 para la profilaxis o tratamiento de estados con déficit de hierro en un ser humano o un animal.
4. Preparación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada porque** uno de los compuestos de fórmula general (I) se seleccionan entre el grupo que consiste en 4-hidroxibenzoato de metilo, 4-hidroxibenzoato de etilo, 4-hidroxibenzoato de propilo, 4-hidroxibenzoato de butilo y sales de los mismos y, preferentemente, **caracterizada porque** la preparación comprende las sales de sodio de la siguiente combinación de compuestos (i) 4-hidroxibenzoato de metilo y 4-hidroxibenzoato de propilo o (ii) 4-hidroxibenzoato de metilo, 4-hidroxibenzoato de etilo, 4-hidroxibenzoato de propilo y 4-hidroxibenzoato de butilo o (iii) 4-hidroxibenzoato de etilo y 4-hidroxibenzoato de butilo.
5. Preparación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada porque** la preparación comprende adicionalmente fenol.
6. Preparación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada porque** el complejo de hierro dextrano tiene un peso molecular medio (Mn) de 50.000 a 150.000 daltons.
7. Preparación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada porque** el dextrano en el complejo de hierro dextrano tiene un peso molecular medio (Pm) de 400 a 20.000 daltons.
8. Preparación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada porque** la proporción de  $\text{Fe}^{3+}$  en peso, expresado en términos de volumen total de la preparación final, está dentro del intervalo de 20 a 250 g/l.
9. Preparación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada porque** el volumen total de la preparación final está dentro del intervalo de 10 a 250 ml.
10. Preparación de múltiples dosis para la profilaxis o tratamiento parenteral de estados con déficit de hierro en un ser humano o un animal, **caracterizada porque** la preparación de múltiples dosis comprende una preparación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, y un recipiente adecuado, o consiste en la misma.
11. Kit que comprende o consiste en
- una preparación de múltiples dosis de acuerdo con la reivindicación 10, y
  - una, dos, tres o más jeringas adecuadas para inyectar la solución, o
  - una, dos o más conjuntos de infusión para infundir la preparación.
12. Uso de una preparación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para preparación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento parenteral de un estado con déficit de hierro en un ser humano o un animal.
13. Uso de uno, dos, tres, cuatro o más compuestos de fórmula general (I)



- en la que R representa un radical alquilo C1-C4, y/o sales de los mismos, para producir una preparación de hierro

dextrano de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

14. Uso de uno, dos, tres, cuatro o más compuestos de fórmula general (I)

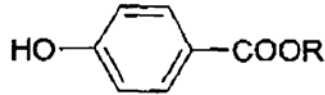


(I)

5 en la que R representa un radical alquilo C1-C4, y/o sales de los mismos, para reducir los efectos secundarios de una preparación de hierro dextrano de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en el caso de aplicación parenteral en un ser humano o un animal.

15. Procedimiento para producir una preparación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado porque**

- 10 a) se proporcionan uno o más compuestos de  $\text{Fe}^{3+}$ ,  
b) se proporcionan uno o más compuestos de dextrano,  
c) se proporcionan uno, dos, tres, cuatro o más compuestos de fórmula general (I)



(I)

15 en la que R representa un radical alquilo C1-C4, y/o sales de los mismos, y  
d) los compuestos de las etapas a), b) y c) se disuelven en agua, preferentemente en agua con calidad para inyección.

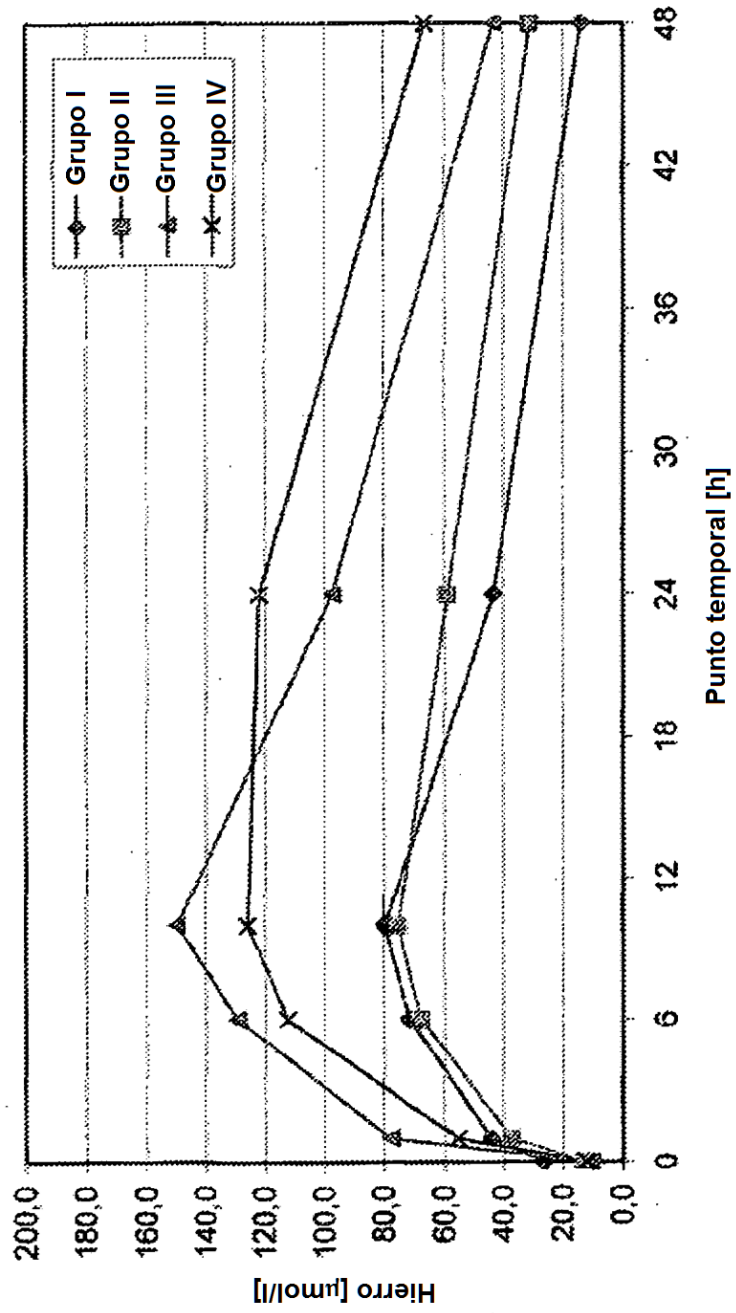


Figura 1: Concentración de hierro en plasma [µmol/l]  
(Valores medios)