

(19) República de Cuba



(11) N° de publicación: CU 22250 A1

(21) Número de solicitud: 99/92

(51) Int. Cl.: <sup>5</sup>A23J1/06  
A61K35/12

(12) Certificado de Autor de Invención

(22) Fecha de presentación: 14.08.92--

(71) Véase (73)

(30) Prioridad:

(73) Titular/es: Centro Nacional de  
Admin/res: Biopreparados; CU

(45) Fecha de anuncio de la concesión: 28.03.94--

(72) Inventor/es: González Hernández, Raúl;  
Aznar García, Elisa; Achong Herrera, Alberto;  
CU

(45) Fecha de publicación del folleto  
de patente: 28.03.94--

(74) Agente: Guerrero Ortiz, Elia; CU

(54) Título: Fórmula reconstituyente para el tratamiento de las anemias.

(57) Resumen: Se relaciona con la rama salud pública y en particular con una fórmula reconstituyente administrada por vía oral, con vistas a ser utilizada como terapéutico en pacientes anémicos pluricarenciales y particularmente deficientes de hierro. El objetivo técnico de la presente invención está dirigida a una fórmula antianémica estable, con propiedades biológicas que permitan una excelente absorción del hierro y otros componentes por el organismo humano y su incorporación a la hemoglobina y aumento de hierro sérico con alta eficiencia en un período de tiempo reducido sin ocasionar trastornos secundarios a nivel de sistema digestivo. Para esta formulación se parte de materias primas naturales y renovables con niveles suficiente de hierro y otros componentes con propiedades biológicas adecuadas. La esencia técnica de la misma consiste en una base proteica y mineral enriquecida con miel de abejas, en forma de suspensión homogénea, con pH  $5,5 \pm 0,7$ , un contenido de proteínas totales de  $3,17 \% \pm 100$  mg/100 mL, y un contenido de proteínas totales de  $3,17 \pm$  las cuales electroforéticamente se presentan en 4 bandas fundamentales; para ello las materias primas empleadas se mezclan en proporciones definidas y se someten a un proceso de incubación a temperatura apropiadas y tiempo adecuado, como preservantes se emplean extractos de propóleos y benzoato de sodio. Además pudiera ser empleado para mejorar el apetito, en los estados convalescentes, como vigorizante de las actividades biológicas y en los ancianos como geroprotector.

## MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se relaciona con la rama Salud Pública y en particular con una composición reconstituyente administrada por vía oral, con vistas a ser utilizada como terapéutico en pacientes anémicos pluricarenciales, particularmente deficientes en hierro.

El descubrimiento del hierro en el organismo humano y su papel fisiológico insustituible se remonta al año 1700 y se debió a Giusmano, Galeazzi y Meneghini.

La determinación del contenido de hierro en el organismo humano fue reportado por primera vez por Widsowon E.M. y col., Cin. Sci., 1951. vol. 10:113. Estos trabajos indicaron que el valor del hierro en los tejidos es aproximadamente de 3,5 g de los cuales del 60-70 % está contenido en la hemoglobina y en la mioglobina y el 20 % almacenado en el hígado, bazo y médula ósea en combinaciones que pueden ser empleadas en caso de necesidad.

El resto que puede constituir un 20 % es fuertemente fijado a los tejidos distribuidos en varios sistemas enzimáticos como la catalasa, citocromos, peroxidasa, ferroproteínas, transferrinas etc. (Boettcher E.W. y col. Nature, 1958, vol. 181:490). El organismo humano sule sus necesidades en parte por el hierro endógeno y en parte por el hierro suministrado a través de los alimentos.

El hierro contenido en los alimentos es primeramente reducido a hierro bivalente por el jugo gástrico y entonces absorbido en el duodeno y primera parte del yeyuno gracias al efecto favorable del pH en la primera porción del intestino delgado y almacenado sobre todo en el hígado.

La absorción del hierro a través de la mucosa intestinal tiene lugar por un mecanismo activo de transportación influenciado por la disponibilidad energética de las células de la membrana y mucosas. En casos de enfermedades debido a deficiencia de hierro como embarazo y enfermedades infecciosas lo más deseable es el aporte de hierro exógeno, lo cual sin embargo puede acompañarse de efectos indeseables a causa del vehículo empleado.

La terapia se ha basado durante largo tiempo en la administración oral del hierro metálico o sales inorgánicas, siendo mejor absorbidas las formas ferrosas que férricas.

La absorción es incrementada por el ácido succínico, por agentes quelatores del hierro y por sustancias reductoras como el ácido ascórbico (Brise H., Acta Med. Scand., 1962, vol. 171. supl. 376) pero además, la absorción del hierro varía con relación al estado en que el que se encuentra en el organismo (Solvel L. In: IRON METABOLISM London, Academic Press. 1970, p. 573) lo cual hace difícil su dosificación.

Los efectos de la administración de las sales ferrosas o férricas de hierro se ponen de manifiesto en el tracto gastrointestinal por los daños en la membrana mucosa tales como perforación y necrosis, reacciones alérgicas tales como taquicardia y en algunos casos choc anafiláctico y colapso cardiocirculatorio observado después de la administración intramuscular (ferrodextrán) y la vía intravenosa (ferrodextrín).

Con el fin de obviar todos esos efectos negativos, en 1957 se pusieron a punto preparaciones basadas en ferritina, la más importante reserva en ferroproteína, la cual entró rápidamente en el uso de la clínica debido a sus indudables ventajas específicamente vinculado con su tolerancia.

La ferritina es extraída del bazo de bovinos y equinos, es hidrosoluble y por lo tanto administrable por vía oral, no presenta efectos indeseables en el tracto digestivo y además constituye una reserva de hierro que no es activada por las proteínas intracelulares.

Sin embargo su alto costo y sus limitadas fuentes para la extracción de ferritina limita su producción.

Para el tratamiento de las anemias existen varios medicamentos que suministran el hierro en forma de sales compuestas como son el fumarato ferroso, sulfato ferroso que se emplean por vía oral y dextrana con hierro se emplea por vía intramuscular en todas emplean en su formulación sales inorgánicas. Otros preparados emplean el hierro hemoglobínico como el Bioforte, suplemento alimenticio que se elabora a partir de sangre bovina disecada y el TEDEC PROFER que contiene proteína férrica natural.

Estas soluciones técnicas para dar respuesta a la absorción del hierro en forma de sales han sido insuficientes por la alta incidencia de trastornos secundarios que presentan los pacientes tales como diarreas, constipación, inapetencia e intolerancia, además de las respuestas terapéuticas no uniformes debido a los problemas de absorción a los que se ve sometido el hierro en el tubo digestivo.

La formulación antianémica conocida comercialmente en el mercado como TEDEC PROFER, contiene el hierro ferritínico en la concentración de 40 mg en 300 mg de la proteína férrica natural y además lactosa en la concentración de 20 mg, tiene la desventaja de producir efectos secundarios tales como irritación, anorexia, vómitos, estreñimiento y diarrea lo que evidencia problemas desde el punto de vista biológico en la presentación y absorción del hierro.

Por otra parte, sobre la base de trabajos realizados por Smirnov y Col . (Revista Veterinaria No . 4, 1969) y tomando en consideración la factibilidad de poder elaborar productos a partir de fuentes renovables y naturales, por su elevado valor biológico y su efectividad como reconstituyente, González (Revista Salud Animal vol . 1, No. 1, 1979) desarrolló un procedimiento de obtención de un hemolizado con el objetivo de tratar diferentes enfermedades de los animales domésticos, a partir de jugo gástrico natural de caballo y sangre bovina, (certificado de Autor de Invención cubano No. 1739/ 84), cuya composición es la siguiente:

Humedad	92,17 %	E.S. 0,40
Grasa Total	0,39 %	E.S. 0,28
pH	5,6	E.S. 0,12
Nitrógeno total	0,90 mg/%	E.S. 0,018
Nitrógeno amínico	0,235mg/%	E.S. 0,027
Hierro	240,63 ug/100ml	E.S 0,96
Proteínas	5,63 %	E.S. -

Composición lipídica:

Fracciones lipídicas con relación al total de lípidos.

Lípidos polares	11, 63 %	E.S. 0,5
Lípidos polares monoglicéridos	11,43 %	E.S. 0,7
Diglicéridos más colesterol	9,05 %	E.S. 2,0

Este hemolizado que constituye la base para la elaboración del nuevo producto presenta deficiencias como se muestra a continuación:

- No puede ser empleado en el humano para el tratamiento de las anemias.
- El hierro se encuentra en bajas concentraciones 240,63 mg/100ml, por lo que al presentarse en esos bajos niveles en la composición no proporciona una buena absorción del mismo por el organismo y por consiguiente, su incorporación a la hemoglobina y el aumento del hierro sérico se realiza con baja eficiencia.
- No emplea preservantes según establecen las normas para medicamentos por vía oral.

La solución propuesta en la presente invención tiene como objetivo ofrecer una fórmula farmacéutica que administrada por vía oral resulta efectiva para el tratamiento de las anemias pluricarenciales particularmente las ferroprivas, la cual posee propiedades biológicas particulares al presentarse el hierro en forma ferrosa, contener otros minerales, carbohidratos y proteínas que garantizan una excelente absorción del hierro por el organismo humano y su incorporación a la hemoglobina se produce con altos rendimientos en un período de tiempo reducido sin producir efectos secundarios. Para ello se han tenido presentes las particularidades que pueden afectar la absorción del hierro que dependen de su forma de presentación y de las condiciones fisiológicas que regulan la absorción, transporte y utilización del hierro en el paciente anémico, así como otros síntomas que acompañan a las anemias pluricarenciales.

Su novedad radica en obtener un producto que se distingue por presentar las siguientes características:

- Contenido de hierro ferroso  $400 \pm 100$  mg/100 mL.
- Proteínas totales 3,17 %.
- Electroforéticamente las proteínas se presentan en 4 bandas fundamentales siendo el patrón de bandas obtenidos el siguiente:
  - . Banda de 67 kD del 21 al 32 %.
  - . Banda de 12 kD del 50 al 70 %.
  - . Banda de 60 kD del 3 al 11 %.
  - . Banda de 30 kD del 5 al 15 %.
- Nitrógeno total 0,67 mg %
- Nitrógeno amínico 0,18 mg %
- pH 5,5 + 0,7.
- Humedad 75 %
- Lípidos totales 0.30 %
- Color pardo rojizo.
- Suspensión homogénea que en reposo forma un sedimento que desaparece después de ligera agitación.
- Olor medicamentoso.
- Sabor dulce propio de los jarabes.

Para su elaboración se emplean los siguientes componentes:

- Sangre bovina la cual aporta el hierro hemoglobínico, sales minerales y proteínas.
- Jugo gástrico natural de caballo que actúa como elemento hemolizante e hidrolizante de los componentes sanguíneos.
- Miel de abejas tiene la función de aportar carbohidratos y conferirle la propiedad de jarabe al producto.
- Extracto alcohólico concentrado de propóleos como preservante.
- Benzoato de sodio como preservante.

Caracterización de cada uno de los componentes presentes en la fórmula:

-Sangre bovina referida a 100 mL	
Humedad	80%
Hemoglobina (g)	12
Proteínas (g)	6,7
Sodio (mg)	260
Potasio (mg)	40
Calcio (mg)	7
Magnesio (mg)	5
Hierro (mg)	40
Fósforo total (mg)	18
Fósforo inorgánico (mg)	4
- Jugo gástrico natural de caballo	
Sodio	315,0 mg/%
Potasio	34,0 mg/%
Calcio	4,20 - 10,4 mg/%
Fósforo	2,36 - 8,5 mg/%
Hierro	0,10 - 0,2 mg/%
Vitam.C	0,28 - 0,5 mg/%
Proteínas totales	105,0 - 165,0 mg/%
Cisteína	0,81 - 1,12 mg/%
Lisina	0,54 - 0,7 mg/%
Histidina	1,0 mg/%
Arginina	0,3 mg/%
Serina	1,00 - 1,5 mg/%
Ácido Aspártico	0,2 mg/%
Glicocola	0,38 - 0,4 mg/%
Ácido Glutámico	0,3 mg/%
Treonina	0,30 - 0,4 mg/%
Alanina	0,43 - 0,4 mg/%
Tirosina	0,7 mg/%
Triptófano	0,3 mg/%
Metionina	0,1 mg/%
Valina	0,9 mg/%
Fenilalanina	1,37 - 1,5 mg/%
Leucina	1,0 mg/%
Ac. clorhídrico libre	20 - 50 Unidades
Acidez total	26 - 36 Unidades
pH	1,50 - 1,95
- Miel de abejas	
Índice de refracción a 20°C	1,46
Sólidos solubles a 20°C	80,5 %
Humedad	20 %
Actividad diastásica	30,92 %
Hidroximetilfurfural	15,56 mg/Kg
Acidez	19,30 meq/Kg
Azúcares reductores	69,34 %
Sacarosa aparente	2,94 %

La sangre bovina y el jugo gástrico natural de caballo se mezclan en la proporción de 1:1,5 y benzoato de sodio al 0.15 % sometiéndose la mezcla a incubación a 39- 40°C durante 36-40 horas. A la base hidrohemoлизada se le añade miel de abejas en la proporción del 20-25 % del volumen final, extracto alcohólico concentrado de propóleos a 750 partes por millón (PPM) del

principio activo y se le añade benzoato de sodio hasta la concentración del 1 % de la mezcla final.

En las pruebas preclínicas del producto se realizó el estudio de toxicidad aguda en ratones por vía oral obteniéndose una DL 50 de 72 a 93 mL/Kg según se muestra en la tabla 1, demostrándose así mínimas posibilidades de riesgo de toxicidad.

Tabla No.1: Resultados DL-50.

Lote	DL-50-1 (mL/Kg)	DL-50-2 (ml/Kg)	DL-50 (mL/Kg)
No.1	59,50	83,50	72,0
No.2	81,50	111,50	93,0
No.3	73,50	103,0	85,0

Los ensayos clínicos se realizaron en ancianos portadores de anemia administrándose por vía oral, demostrándose en el transcurso de 30 días un incremento de la hemoglobina de 83 12,62 a 102 14,04 g/L y del hierro sérico de 6,3 1,57 a 19 6,46 mM/L. Como se muestra en las tablas 2 y 3. No se observaron efectos secundarios indeseables todo lo contrario incremento de la vitalidad y aumento del apetito.

TABLA No. 2: Descripción por sexo y edades.

EDADES (AÑOS)	FEMENINO		MASCULINO	
	N	%	N	%
60-69	6	27	8	30,8
70-79	8	36,4	12	46,1
80 y más	8	36,4	6	23,1
Total	22	45,8	26	54,2

TABLA No. 3: VALORES PROMEDIO DE HIERRO SERICO Y HEMOGLOBINA EN PACIENTES SOMETIDOS A TRATAMIENTO.

	Hierro Sérico (mM/L)	Hemoglobina (g/L)
Antes del tratamiento	6,03 E.S. 1,57	83 E.S. 12,62
Después del tratamiento	19,6 E.S. 6,46	102 E.S. 14,04

#### Ejemplo de Realización:

Se toma 1 L. de sangre de bovino y se mezcla con 1,5 L. de jugo gástrico natural de caballo, (materias primas en relación de 60-40 % respectivamente y que cumplan las especificaciones microbiológicas y de calidad requeridas para humanos), se adiciona 0,5 % de benzoato de sodio, se incuba esta mezcla a una temperatura de 39° - 37 horas, obteniéndose un hemolizado con pH entre 5,6- 6,0, al cual se le adiciona miel de abejas al 25 % del volumen final, benzoato de sodio hasta la concentración del 1 % de la mezcla final y extracto alcohólico concentrado de propóleos a 750 (PPM) del principio activo.

El producto resultante en forma de suspensión homogénea contiene 3,25 % de proteínas totales, las cuales electroforéticamente se presentan en 4 bandas fundamentales siendo el patrón de bandas obtenido el siguiente; banda de 67 kD el 23 %, banda de 12 kD el 65 %, banda de 60 kD el 10 % y una banda de 30 kD el 10 %, 0.30 % de lípidos totales, el pH es 5,80, 480 mg/100 mL. de hierro ferroso, humedad 81 %, nitrógeno total 0,73 % y nitrógeno amínico 0,20 %

Ventajas.

Fórmula reconstituyente administrada por vía oral como agente terapéutico en pacientes anémicos pluricarenciales y particularmente deficientes en hierro, los efectos rápidos y prolongados y su buena tolerancia hacen de él un preparado especialmente indicado en los pacientes sensibles a la terapéutica oral con hierro.

Es un producto rico en hierro con elevadas propiedades biológicas debido a su contenido en proteínas que lo hacen asimilable sin producir riesgos de sobrecarga tisular toxicidad o irritación, así como su forma de presentación y condiciones fisiológicas garantizan una excelente absorción del hierro por el organismo humano y su incorporación a la hemoglobina se produce con altos rendimientos en un período de tiempo reducido.

Presenta buena estabilidad física de la suspensión, buena estabilidad microbiológica, tiene un amplio margen de seguridad terapéutica siendo un producto inocuo, sus propiedades organolépticas son satisfactorias y posee propiedades nutricionales elevadas debido al valor biológico de sus componentes.

Incrementa los niveles basales de hierro en el suero.

Por los resultados preliminares obtenidos pudiera ser empleado con otros fines terapéuticos como es el de geroprotector, lo que abre nuevas perspectivas en la investigación.

Se elabora a partir de materias primas naturales y renovables factibles de obtener en el país y de costo aceptable de producción.

## **REIVINDICACIONES**

1. Fórmula reconstituyente para el tratamiento de las anemias compuesta por sangre de bovino, jugo gástrico natural de caballo, miel de abejas, extracto alcohólico concentrado de propóleos y benzoato de sodio caracterizado porque tiene 30-35% de sangre de bovino, 35-45% de jugo gástrico natural de caballo, miel de abejas en proporción de 20-25 % del volumen final, extracto alcohólico concentrado de propóleos a 700-800 (PPM) del principio activo y benzoato de sodio hasta la concentración del 1 % de la mezcla final.

2 Fórmula reconstituyente para el tratamiento de las anemias en forma de suspensión homogénea caracterizada porque tiene proteínas totales entre 3,0-3,50 %, lípidos totales entre 0,25-0,35 %, pH entre 4,80-6,20, hierro ferroso entre 300-500 mg/100 mL., humedad entre 75-85 %, nitrógeno total entre 0,6-0,75 % y nitrógeno amínico entre 0,15-0,25 %.

3 Fórmula reconstituyente para el tratamiento de las anemias de acuerdo a la reivindicación No. 2 caracterizada porque electroforéticamente las proteínas se presentan en 4 bandas fundamentales siendo el patrón de bandas obtenidos el siguiente:

- . Banda de 67 kD del 21 al 32 %.
- . Banda de 12 kD del 50 al 70 %.
- . Banda de 60 kD del 3 al 11 %.
- . Banda de 30 kD del 5 al 15 %.