

AÑO 1958

Expediente núm. _____



243136

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCIÓN

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una PATENTE DE INVENCIÓN por VEINTE años, en España

a favor de

MALLINCKRODT CHEMICAL WORKS, de nacionalidad
norteamericana domiciliado en 3600 North Second Street,
Westlox St. Louis Missouri, E.U.A. ~~núm.~~

por:

"METODO DE PREPARAR FUMARATO FERROSO ANHIDRO"

Nº 8915

Agente Sr. ELZABURU

243 136

P.- 17.218

Núm. 42472 US Núm. 585.633
File 1153



MEMORIA DESCRIPTIVA **243 136**

para solicitar

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

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de MALLINCKRODT CHEMICAL WORKS, entidad norteamericana, establecida en 3600 North Second Street, St. Louis, Missouri, Estados Unidos de América, por:

"METODO DE PREPARAR FUMARATO FERROSO ANHIDRO"

La presente invención se refiere a un método para preparar nuevos compuestos de hierro y más particularmente al método de preparación de sales ferrosas de ácidos orgánicos.

5 En resumen, esta invención tiende a la preparación de fumarato ferroso prácticamente anhidro.

10 Entre los objetos de esta invención puede mencionarse la provisión de un nuevo compuesto de hierro; la provisión de un hematínico útil; la de un compuesto del tipo indicado que tiene un contenido de hierro elevado y es prácticamente no-tóxico; la de un nuevo compuesto ferroso utilizable en Farmacia; la de un compuesto de tal índole que es insípido; la de un compuesto tal que se prepara fácilmente exento de hierro férrico y en forma prácticamente anhídrica; la de un compuesto tal que no se oxida



243136

fácilmente por exposición al aire; la de un compuesto tal que es relativamente estable frente a la acción del aire húmedo; la de nuevas composiciones farmacéuticas que contienen hierro; la de métodos de preparación de fumarato ferroso anhidro, y la de
5 métodos para tratar los seres humanos y los animales domésticos que padecen deficiencia de hierro. Otros objetos y características se deducirán en parte lógicamente y en parte se recalcarán en las líneas siguientes.

Según esto, la invención comprende los productos y métodos
10 aquí descritos, indicándose el alcance de la invención en las reivindicaciones siguientes.

El uso de preparaciones de hierro en el tratamiento de ciertas anemias está bien establecido. Se prefiere generalmente para este fin las sales ferrosas, puesto que se acepta, en gene-
15 ral, que el hierro ferroso se absorbe más fácilmente por el conducto gastrointestinal del hombre que el hierro férrico.

Sin embargo, las sales de hierro ferroso utilizables en Farmacia, conocidas hasta ahora, tales como sulfato ferroso, gluconato ferroso y lactato ferroso, tienen uno o más de los si-
20 guientes inconvenientes; inestabilidad al aire respecto a la oxidación y/o cambios de color o contenido de humedad; y bajo contenido de hierro, sabor desagradable e irritabilidad gastrointestinal.

De acuerdo con la presente invención, se ha encontrado
25 ahora que puede prepararse fácilmente una sal anhidra de hierro ferroso y ácido fumárico y que sus propiedades sorprendentemente ventajosas lo hacen particularmente útil como hematínico. El nuevo compuesto de fumarato ferroso anhidro de la presente invención es un polvo granular, suelto, con color que varía entre par-
30 do oscuro y pardo rojizo. El color depende del método de prepara-

243136



ción, siendo preferido el producto pardo-rojizo. Su composición empírica corresponde a la fórmula $\text{FeC}_4\text{H}_2\text{O}_4$, que representa, aproximadamente, 33 % de hierro. Actualmente no se conoce la naturaleza exacta de su estructura. Sin embargo, algunas
5 de su propiedades, por ejemplo, el color pardo y su resistencia a la oxidación, no son típicas de una sal ferrosa iónica sencilla. Estudios de difracción de rayos X por el método del polvo indican que es de estructura cristalina, ya que se observan numerosas líneas netas en el diagrama de difracción.

10 Aunque el fumarato ferroso trihidrato se ha preparado anteriormente, no es más estable que las sales ferrosas bien conocidas hasta ahora. En contraste con esto, el nuevo fumarato ferroso anhidro de esta invención permanece con un carácter relativamente suelto y acusa poca tendencia a oxidarse o
15 a hidratarse, incluso al cabo de varias semanas de exposición a una atmósfera húmeda caliente.

Como el fumarato ferroso anhidro es prácticamente insípido, puede administrarse convenientemente en tabletas sin revestir, mientras que las tabletas de otras sales de hierro
20 hay que revestirlas ordinariamente para eliminar el "sabor a hierro" indeseable. Asimismo, el fumarato ferroso anhidro no irrita de manera notable el conducto gastrointestinal.

El fumarato ferroso anhidro de esta invención se prepara fácilmente mezclando poco a poco soluciones calientes de
25 fumarato de sodio y sulfato ferroso, con lo cual precipita fumarato ferroso anhidro, escasamente soluble. Aunque es preferible realizar la precipitación a una temperatura superior a unos 94° C., puede hacerse a cualquier temperatura comprendida entre 70° C., aproximadamente, y el punto de ebullición
30 de la solución en que se hace la precipitación. Aún cuando

243 136



puede prepararse un producto adecuado por adición de la solución de sulfato ferroso a la solución de fumarato sódico, la adición de solución de fumarato sódico sobre la solución de sulfato ferroso de un producto que contiene una proporción menor de sales sódicas ocluidas. Está prácticamente libre de hierro férrico y persiste en estas condiciones después de tratamiento posterior sin que se encuentre especialmente protegido contra el contacto del aire. Puede obtenerse también un producto adecuado utilizando una papilla de fumarato sódico en vez de una solución. Esta papilla puede obtenerse si el fumarato sódico se pone en un volumen de agua insuficiente para disolver la totalidad de la sal formada.

De acuerdo con la presente invención, el fumarato ferroso puede combinarse con otros varios materiales para dar composiciones terapéuticamente útiles en forma dosificada. Por ejemplo puede emplearse en forma de tabletas de fumarato ferroso y un vehículo (tal como cargas, aglutinantes y lubricantes), o cápsulas de gelatina dura rellenas con fumarato ferroso, u otras formas de dosificación particularmente útiles para ingestión oral.

Entre los ejemplos de vehículos farmacéuticos sólidos están; almidón, gelatina, talco, ácido estearico, estearato magnésico y análogos. Los ejemplos de aglutinantes incluyen glucosa líquida, engrudo de almidón, solución de acacia y solución de gelatina. Pueden emplearse como vehículos cualquiera de los materiales corrientes para la obtención de tabletas utilizados en la práctica farmacéutica, cuando dichos materiales sean compatibles con el fumarato ferroso.

Cuando se administra fumarato ferroso anhidro por vía oral a pacientes humanos que sufren de anemia por deficiencia



243138

de hierro, la velocidad de regeneración de hemoglobina es tan satisfactoria como la que se obtiene con sulfato ferroso. Además, la respuesta de reticulocitos es mayor y más rápida que la que se produce usualmente con la terapia de hierro, no observándose ninguna alteración gastrointestinal.

El fumarato ferroso anhidro de la presente invención es también adecuado para uso como fuente de hierro para aplicaciones agrícolas (por ejemplo, en el desarrollo y conservación del césped)

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

EJEMPLO 1

Se preparó una solución de fumarato ferroso añadiendo lentamente ácido fumárico (18,67 kg.) sobre una solución de carbonato sódico (19,95 kg. $\text{Na}_2\text{CO}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$) en agua (165 litros). El pH era aproximadamente 7. Se agregó durante un periodo de 10 minutos, una solución clara, moderadamente caliente (50° C) (86 litros) de sulfato ferroso (40,82 kg. $\text{FeSO}_4\cdot 7\text{H}_2\text{O}$) que tenía un pH de 2,4, mezclando, sobre la solución de fumarato sódico, manteniendo esta última a una temperatura de 94-100° C. durante la adición. La papilla resultante de fumarato ferroso anhidro pardo-rojizo se agitó durante 30 minutos, en cuyo tiempo la temperatura bajó a 53° C. Se filtró luego la papilla y se lavó en una centrífuga y el fumarato ferroso anhidro se secó en bandejas (115° C. durante 17 horas). Rendimiento: 19,05 kg.; 70 % del teórico. Calculado para $\text{FeC}_4\text{H}_2\text{O}_4$; Fe, 32,9 %. Encontrado: Fe 32,2 %. Se encontró solamente 0,5 % de hierro férrico.

EJEMPLO 2

Se disolvió carbonato sódico (24,28kg. de $\text{Na}_2\text{CO}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$) en agua (150-169 litros) y se añadió lentamente ácido fumárico



(22,67 kg.). Durante la adición, la solución se agitaba y calentaba. La solución resultante de fumarato sódico, que tenía un pH de 6,8, se agregó lentamente, mezclando, sobre una solución de sulfato ferroso (53,5 kg. $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ en 124 litros de agua) que tenía un pH de 3,3, manteniendo ambas soluciones a la temperatura de ebullición, o próxima a ella, durante el mezclado. La papilla resultante de fumarato ferroso anhidro pardo rojizo se filtró y lavó en una centrifuga y se secó en un secadero de bandejas (15 horas a 110°C). Rendimiento: 28,6 kg.; 86 % del teórico. Calculado para $\text{FeC}_4\text{H}_2\text{O}_4$: Fe, 32,9 %. Encontrado: Fe, 32,6 %. Se encontró solamente 0,2 % de hierro férrico (Fe^{+++}).

EJEMPLO 3

Se preparó un granulado de tabletas humedeciendo fumarato ferroso anhidro (7,5 kg.) con una mezcla de partes iguales de glucosa líquida y agua (1.900 C.C. de la mezcla). Se mezcló estearato magnésico (1 %) con el granulado seco y la mezcla se transformó en tabletas, cada una de las cuales contenía, aproximadamente, 200 mg. de fumarato ferroso anhidro.

EJEMPLO 4

Se prepararon también tabletas que contenían almidón (5 %) además de los componentes indicados en el ejemplo 3. Estas, aunque conservaban buena resistencia mecánica, tenían la ventaja de que se desintegraban más rápidamente en jugo gástrico artificial.

EJEMPLO 5

Dos grupos de ratas albino macho adultas, constituido cada uno por seis ratas, recibieron sulfato ferroso y fumarato ferroso anhidro, respectivamente por intubación estomacal. Las sales de hierro se administraron diariamente, cinco días

243 136



5 por semana, durante dos semanas: un total de 10 dosis. Cada compuesto se administró en forma de una suspensión acuosa al 5 % (peso/volumen). La dosis inicial de cada compuesto contenía 36,8 mg. de hierro, pero las dosis subsiguientes se redujeron a 18,4 mg. de hierro cada una, debido a las reacciones tóxicas en las ratas de control que recibieron sulfato ferroso. El consumo de alimento y los pesos corporales se midieron a intervalos semanalmente, Las ratas se observaron diariamente por señales manifiestas de toxicidad sistémica durante el periodo de dosificación y una semana después. Se realizaron autopsias con simple observación visual en ratas que murieron. Al final del periodo de observación, se sacrificaron los supervivientes y se realizaron autopsias con simple observación visual.

15 Todas las ratas que recibieron fumarato ferroso anhidro sobrevivieron. Los pesos promedios corporales y el consumo de alimento fueron normales y en la autopsia todos los órganos presentaban normalidad.

20 De las seis ratas de control que recibieron sulfato ferroso, una murió después de la segunda dosis, y otra murió al cabo de la quinta dosis. Los cuatro supervivientes presentaban aspecto generalmente normal después del segundo día. Los pesos corporales promedios y el consumo de alimento estuvieron comprendidos dentro de los límites normales y en la autopsia con simple observación visual todos los órganos presentaban normalidad.

EJEMPLO 6

30 Una parte de fumarato ferroso anhidro se sometió a la acción de la atmósfera a temperatura ambiente durante seis meses. Una segunda parte se confinó sobre agua en un deseca-

243 136



dor a 80° C. durante cuatro semanas. El desecador se mantenía cerrado, excepto cuando se sacaban muestras para análisis, pero no se hicieron intentos de excluir el aire. De tiempo en tiempo se tomaban muestras y se determinaba el hierro ferroso y el férrico. Los resultados se dan en la siguiente tabla:

5



243 36

Parte I

Temperatura y atmósfera
ambientales

Parte II

80° C. y humedad relativa 100 %
aproximadamente.

Tiempo transcurrido.	Temperatura y atmósfera ambientales		80° C. y humedad relativa 100 % aproximadamente.	
	Hierro ferroso (como Fe)	Hierro férrico (como Fe)	Hierro ferroso (como Fe)	Hierro férrico (como Fe)
0	31,3%	0,8 %	31,3 %	0,8 %
2 días	-	-	31,2	0,8
4 días	-	-	31,2	0,9
1 semana	31,2	0,7	31,0	0,8
10 días	-	-	31,1	1,1
2 semanas	31,1	0,6	30,95	0,8
3 semanas	31,1	0,7	30,6	1,0
4 semanas	31,1	0,7	30,8	0,9
6 semanas	31,2	0,7		
2 meses	31,1	0,7		
3 meses	31,1	0,7		
4 meses	31,1	0,7		
5 meses	31,0	0,5		
6 meses	31,0	0,9		

243 136



No se observó cambio en el aspecto de las muestras expuestas, en comparación con los materiales de partida no expuestos. La muestra expuesta a 80° C. y aproximadamente 100 % de humedad relativa durante 4 semanas se sometió a difracción de rayos X y el diagrama obtenido resultó idéntico al del material de partida.

EJEMPLO 7

Se expuso una parte de fumarato ferroso anhidro a la acción de aire saturado con vapor de agua a una temperatura de 63-65° C. durante un periodo de 4 semanas. A intervalos semanales, se tomaban muestras y se determinaba hierro ferroso, hierro férrico, hierro total y contenido de humedad.

Los resultados se dan en la tabla siguiente:

Tiempo transcurrido	%H ₂ O	% Hierro		
		Ferroso	férrico	Total
0	0,1	31,1	0,6	32,2
1 semana	0,7	29,2	1,8	31,8
2 semanas	0,7	28,7	3,3	31,7
3 semanas	0,5	28,7	3,3	31,5
4 semanas	0,5	-	3,4	31,6

Aún cuando preferimos emplear fumarato sódico y sulfato ferroso para preparar fumarato ferroso anhidro, pueden utilizarse otras sales ferrosas acuosolubles, tal como cloruro ferroso y acetato ferroso, y otras sales acuosolubles de ácido fumárico, tal como fumarato amónico y fumarato potásico, siempre y cuando el catión de la sal de ácido fumárico elegido y el anión de la sal ferrosa elegido no reaccionen para formar un compuesto escasamente soluble bajo las condiciones

243136



de reacción empleadas.

Teniendo en cuenta lo anteriormente dicho, se verá que se consiguen los diversos objetos de la invención y se alcanzan otros resultados ventajosos.

5 Como podrian hacerse varios cambios en los métodos y productos anteriores sin apartarse del alcance de la invención, se entiende que toda la materia contenida en la descripción anterior debe interpretarse como ilustrativa y no limitativa.

10

N O T A

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

15 1º.- El método de preparación de fumarato ferroso prácticamente anhidro que comprende mezclar una sal ferrosa acuosoluble y una sal acuosoluble de ácido fumárico, en un medio acuoso, a una temperatura por encima de 70º C., aproximadamente, para precipitar fumarato ferroso prácticamente anhidro, y
20 separar después el fumarato ferroso prácticamente anhidro del medio acuoso.

25 2º.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende mezclar una solución de la sal ferrosa acuosoluble y una solución de la sal acuosoluble de ácido fumárico a una temperatura por encima de 70º C. aproximadamente.

3º.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1 ó la 2, en el que dicha reacción tiene lugar a una temperatura por encima de 94º C., aproximadamente.

30 4º.- Un método de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 ó 3, en el que dicha sal ferrosa acuosoluble es sulfato fe-

243136



rroso.

5º.- Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que dicha sal acuosa soluble de ácido fumárico es fumarato sódico.

6º.- El método de preparación de fumarato ferroso prácticamente anhidro que comprende añadir una solución de la sal sódica de ácido fumárico sobre una solución de sulfato ferroso a una temperatura comprendida entre 94º C., aproximadamente, y el punto de ebullición de la mezcla de dichas soluciones para precipitar fumarato ferroso prácticamente anhidro y separar después de la solución el fumarato ferroso prácticamente anhidro.

7º.- Método de preparar fumarato ferroso anhidro.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de doce hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid,

6 SEP 1936

P. A.

MLM/.