

AÑO 1958

Expediente núm.



244876

244876

# REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCIÓN

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una PATENTE DE INVENCIÓN por 20 años, en España

a favor de

Sociedad Químico Farmacéutica de los Establecimientos  
Rocafort Doria, Sociedad Anónima (Rocador, S<sup>a</sup>, de nacionalidad  
ciudad Anónima).

española domiciliado en Madrid,

calle de Sagasta, núm. 13

por:

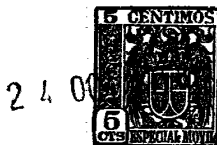
PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UN COMPLEJO OXIDO DE

HIERRO-HIDRODEXTRANO"

Nº 10232

Agente Sr. JAIME ISEBN MIRALLES

244876



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

por "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UN COMPLEJO OXIDO DE HIERRO-  
-HIDRODEXTRANO", a favor de la razón social española SOCIEDAD  
QUIMICO FARMACEUTICA DE LOS ESTABLECIMIENTOS ROCAFORT DORIA,  
SOCIEDAD ANONIMA (ROCADOR, Sociedad Anónima), domiciliada en  
MADRID, calle de Sagasta, nº 13.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento de  
preparación de un complejo óxido de hierro-hidrodextrano, utili-  
zable en terapéutica.

5. Es conocido el hecho de la administración terapéutica  
del hierro por vía oral o inyectable. En aquellos casos en que  
sea precisa la recuperación rápida de un cuadro de anemia ferro-  
pénica, es aconsejable el empleo de hierro inyectable, ya que la  
administración por vía oral es lenta e insegura.

10. También es sabido que las sales de hierro ionizables son  
muy cáusticas para los tejidos, por cuya razón su aplicación es a

- 2 -

244876 400



dosis muy pequeñas y con muchos inconvenientes.

Ahora bien, el hierro, presenta la particularidad de ser fácilmente transformable en óxido de hierro coloidal y en esta forma no es cáustico y puede ser asimilable. Esta particularidad se ha aprovechado, utilizando el óxido de hierro coloidal en la preparación de inyectables.

5.

Para la estabilización del óxido de hierro, se utilizan los sacáridos a alta concentración; los mono y disacáridos, como la glucosa, la levulosa, la sacarosa etc, pero por su pequeño peso molecular dan soluciones hipertónicas y su empleo queda reducido solamente para la preparación de inyectables administrables únicamente por vía intravenosa.

10.

Se hace pues necesario obtener un compuesto que, conteniendo estabilizado el óxido de hierro sea a la vez coloidal, con lo que la tensión osmótica resulta mínima y por ello puede permitir su aplicación intramuscular, vía mas cómoda y por la que la administración se realiza con menos peligro.

15.

Se ha encontrado que es posible utilizar como estabilizador el hidrodextrano. Este compuesto se obtiene por hidrogenación del dextrano parcialmente despolimerizado, producto polímero de la glucosa y que por mol, posee unos pocos grupos reductores ya que las uniones intermoleculares de la glucosa se efectúan por los carbonos 1-6-1-6-1, etc. casi exclusivamente.

20.

Los carbonos 6 terminales son grupos aldehidos reductores que pueden ser hidrogenados formando el hidrodextrano.

25.

El objeto de la presente invención consiste en la preparación de un complejo óxido de hierro-hidrodextrano, que se obtiene a partir de soluciones concentradas de hidrodextrano y solución de sal férrica o suspensión de óxido de hierro en medio alcalino.

30.

La estabilización del óxido de hierro puede conseguirse

244876



ya en caliente, ya en frío.

Como medio alcalinizante se utilizan, ya los hidróxidos de amonio, sodio o potasio, ya sus carbonatos o bicarbonatos, ya otra base cualquiera.

5. En la fase final de la reacción, se encuentra en el medio reaccionante, un coloide en presencia de electrolitos a los que conviene separar.

10. Esta separación se consigue, ya por dialisis, empleando una membrana semipermeable, como una lámina de celofana, u otra similar ya sea por precipitación del coloide con un disolvente orgánico soluble en agua seguida de filtración y redisolución, ya por medio de resinas cambiadoras de iones que eliminan los electrolitos.

15. El dextrano se obtiene como es conocido por fermentación del azúcar con el germen leuconostoc mesenteroides, en condiciones normales de medios de cultivo y temperatura.

20. El dextrano aislado por precipitación con un disolvente orgánico, alcohol propílico, etílico, metílico o acetona, se purifica por repetidas disoluciones en agua y reprecipitación; finalmente se seca y pulveriza.

El dextrano nativo es altamente viscoso, correspondiendo su viscosidad a su elevado grado de polimerización.

25. Para obtener soluciones suficientemente estables de óxido de hierro coloidal, su viscosidad intrínseca debe estar comprendida entre los 0,02 y 0,5.

Para conseguir esta viscosidad se somete el dextrano a una hidrólisis ácida en solución del 5-10% durante 5-10 horas.

30. La mezcla se neutraliza y concentra. La solución concentrada se hidrogena utilizando un procedimiento electrolítico, o por hidrogenación en presencia de un catalizador, como por ejem-

-4 - 244876



plo "niquel Raney".

Finalmente se dializa y se precipita el hidrodextrano con un disolvente orgánico soluble en agua.

5. El complejo óxido de hierro-hidrodextrano, es un compuesto rojo obscuro - violáceo, que puede obtenerse sólido por precipitación de sus soluciones con un disolvente orgánico soluble en agua. Es estable en pH alcalino y débilmente ácido (pH 4). Permite su calentamiento a 115°C y sus soluciones, con una concentración en hierro de 50 mgs por centímetro cúbico, son aplicables para la administración terapéutica intramuscular.

10. Se le puede asociar algún otro medicamento como por ejemplo vitamina B<sub>12</sub>, ácido fólico, sales de cobalto y de cobre, etc. con el fin de aumentar su valor terapéutico.

15. Los ejemplos siguientes permiten demostrar como puede llevarse a la práctica la invención. Queda sin embargo, bien entendido que ésta no se limita de ningún modo a los detalles referidos en los ejemplos que se citan.

E J E M P L O 1.

20. Se toman 30 gramos de hidrodextrano obtenidos por hidrogenación del dextrano de viscosidad intrínseca entre 0,02-0,08 y se disuelven en 60 cc de agua. Se le añade la suspensión de óxido de hierro obtenida con 20 gramos de cloruro férrico y 40 gramos de carbonato sódico hidratado.

25. Se hierve la mezcla añadiendo 10 cc de NaOH normal. Al concentrar se obtiene un líquido rojo oscuro y brillante. Se deja enfriar y se diluye a 500 cc y se filtra.

30. Se precipita con su volumen de alcohol de 96 grados, se filtra y el filtrado vuelve a disolverse en 500 cc de agua y de nuevo se precipita con su volumen de alcohol de 96°. Se filtra se disuelve en 100 cc de agua y se concentra al vacío hasta obte-

244876



ner una concentración en Fe de 50 mgrs/cc.

E J E M P L O 2.

5. Se toman 30 gramos de hidrodextrano obtenido por reducción del dextrano con viscosidad intrínseca de 0,02-0,08 y se disuelven en 60 cc de agua. Se le añade 18 gramos de NaOH (en 30 cc de agua) y seguidos por 48 cc de solución de cloruro férrico en 30%, peso por volumen; se calienta durante 15 minutos y se deja enfriar. Se filtra y la mezcla se dializa con membrana de celofana, hasta eliminar casi todo el cloruro sódico. Se concentra despues a presión atmosférica hasta obtener 50 mgrs de Fe/cc.
- 10.

15. La invención, dentro de su esencialidad, puede llevarse a la práctica en otras formas de realización que las indicadas a título de ejemplo para la descripción a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, realizarse con los medios y aparatos más adecuados en los tiempos, temperaturas y proporciones de los elementos reaccionantes más adecuados a cada caso por queda todo ello comprendido en el espíritu de las reivindicaciones.



N O T A

Hecha la descripción del presente invento se declara como nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones:

1. Procedimiento de preparación de un complejo, óxido de hierro-hidrodextrano, caracterizado esencialmente por el hecho de hacer reaccionar soluciones concentradas de hidrodextrano y solución de sal férrica o suspensión de óxido de hierro, en medio alcalino, actuando el hidrodextrano como elemento estabilizador.
5. Procedimiento según la anterior reivindicación en el que, el coloide resultante al final, en el medio reaccionante, se separa de los electrolitos, por diálisis a través de membrana semipermeable.
10. Procedimiento según la reivindicación 1 en el que el coloide resultante al final, en el medio reaccionante, se separa por precipitación del coloide con un disolvente orgánico soluble en agua.
15. Procedimiento, según la reivindicación 1 en el que el coloide resultante al final, en el medio reaccionante, se separa por medio de resinas cambiadoras de iones.
20. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4 en el que, la viscosidad intrínseca óptima en el dextrano, del que se obtiene por hidrogenación el hidrodextrano, ha de estar comprendida entre 0,02 y 0,5 a fin de obtener soluciones suficientemente estables de óxido de hierro coloidal.
25. Procedimiento de preparación de un complejo óxido

244876 240



de hierro-hidrodextrano.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de siete hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 24 de Octubre de 1958.

SOCIEDAD QUIMICO FARMACEUTICA DE LOS ESTABLECIMIENTOS  
ROCAFORT DORIA SOCIEDAD ANONIMA (ROCADOR, SOCIEDAD ANONIMA).

P. a.

DAVID ISERN MIRALLES

R/rm.