

2516



251613

P A T E N T E D E I N V E N C I Ó N

a favor de

LABORATORIEN HAUSMANN A.G. - de nacionalidad suiza - domiciliada en ST. GALLEN (Suiza) Rechenstrasse, 37,

por:

"Procedimiento de preparación de complejos de poliisomaltosa y hierro"

-----:oOo:-----

M e m o r i a d e s c r i p t i v a

Este invento se refiere a un procedimiento de preparación de complejos de poliisomaltosa y hierro, apropiados para uso parentérico.

251613



Es sabido que se puede hacer una preparación de hierro coloidal mediante reacción de una solución de un producto hidrosoluble adecuado de descomposición del dextrano (poliisomaltosa), que contiene con preilección compuestos de 1,0-
5 glucosa, dentro de un sector exactamente definido de viscosidad intrínseca, con una solución o suspensión de uno o de varios compuestos férricos, por ejemplo, cloruro férrico, nitrato férrico, sulfato férrico, acetato férrico, sulfato ferriamónico, solución de oxiclорuro férrico dializado DAB.o, óxido
10 férrico recién precipitado y lavado, y un álcali apropiado en exceso. Véase la patente canadiense nº 555.877, otorgada el 6 mayo 1958 a London y otros, y cuya exposición se incorpora a la presente solicitud por referencia.

En contraste con el procedimiento en dos fases, en el
15 que se emplea un dextrano de viscosidad intrínseca particular, el presente invento se refiere a un procedimiento de preparación, en un solo tiempo, de un complejo de poliisomaltosa y hierro apropiado para uso terapéutico, empleando un dextrano crudo de cualquier tamaño de partícula y que corresponda con
20 preferencia a una viscosidad intrínseca de 0,23-0,75 a 25°C. La solución o suspensión del dextrano crudo se calienta con una solución ácida de sal férrica hasta el grado de despolimerización que interese, y, después de la reacción, los productos de despolimerización se convierten en el complejo de poliisomaltosa férrica por reacción con un álcali, según se describe
25 en la solicitud de patente canadiense en tramitación nº 768.257, presentada el 12 febrero 1959.

Estos dos procedimientos de preparación de complejos poliisomaltosido-férricos emplean exclusivamente compuestos
30 férricos como materia prima. Lo singular e imprevisto es la

7 1 AGO.



reacción de compuestos ferrosos y dextrano en un exceso de álcali para producir un complejo ferroso estable de poliisomaltosa, que puede transformarse por oxidación en el correspondiente complejo férrico.

5 Según el invento, una solución de dextrano hidrosoluble, de cualquier tamaño de partícula, y que contenga principalmente compuestos de 1,6-glucosa, se calienta con hierro metálico o con sales férricas, en presencia de un ácido, hasta que la viscosidad fundamental a 25°C sea de 0,1 a lo sumo.

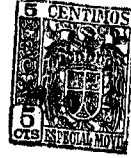
10 Esta solución se trata con un álcali, sin aislar un producto intermedio, y el complejo ferroso de poliisomaltosa resultante se convierte por oxidación en el complejo férrico respectivo. También es posible tratar un dextrano hidrosoluble de viscosidad comprendida dentro de límites exactos, por ejemplo,

15 entre 0,025 y 0,01, a 25°C, el cual contenga sobre todo compuestos de 1,6-glucosa, con una solución o suspensión de compuestos ferrosos y un álcali apropiado en exceso, y convertir el complejo poliisomaltósido-ferroso, por oxidación, en el poliisomaltósido-férrico correspondiente. Como oxidante se

20 puede emplear oxígeno puro u oxígeno del aire. La solución acuosa alcalina del poliisomaltósido-ferroso es incolora a ligeramente verdosa, y se autooxida en el aire pasando al complejo férrico pardo rojizo. Esto cambia el color de la solución de poliisomaltosa ferrosa, de manera análoga a la oxidación de $\text{Fe}(\text{OH})_2$ blanco puro a $\text{Fe}(\text{OH})_3$ en un exceso de álcali

25 (W. Feitknecht y G. Keller, Z. anorgan. Chem., 1950, 262:61), el cual pasa por un verde ligero a verde oscuro, toma un matiz parduzco cuando el contenido en hierro trivalente pasa de 10%, y termina en el color pardo rojizo de la solución final del

30 complejo férrico.



251613

Es curioso que la poliisomaltosa ferrosa se oxide a complejo férrico con relativa lentitud en un medio alcalino. En ensayos para aislar la poliisomaltosa ferrosa de la solución alcalina de reacción, la poliisomaltosa ferrosa, que al principio es ligeramente verde-grisácea, pasa de verde-grisácea a parduzca al lavarla, aunque se excluya oxígeno.

Fenómenos análogos se han observado en pruebas de aislamiento de $\text{Fe}(\text{OH})_2$, con análogas condensaciones (K.H.Gayer y L.Woonter, J.Chem.Educat., 1957, 34:178). A base de cálculos de potencial de productos de solubilidad, esto se interpreta en el sentido de que el $\text{Fe}(\text{OH})_2$, en soluciones acuosas neutras, alcanza el potencial fuertemente negativo requerido para la reducción de agua. De manera análoga, el complejo ferroso de poliisomaltosa sólo es estable en un medio fuertemente alcalino. En cambio, la oxidación de la poliisomaltosa ferrosa a férrica es mucho más rápida en solución acuosa neutra o ligeramente ácida, con oxígeno del aire, que en medio alcalino. La solución alcalina de poliisomaltosa ferrosa puede ser neutralizada, antes de purificarla y aislarla, añadiendo un ácido sólido, líquido o gaseoso, tal como un permutador de cationes en su forma H, ácido sulfúrico o ácido clorhídrico. Después de oxidar, la solución de complejo de hierro puede despojarse de subproductos del modo conocido en la especialidad, La solución de poliisomaltosa y hierro puede hacerse isotónica con la sangre mediante diálisis con agua destilada, o empleando permutadores de iones. Se obtienen del modo usual buenas preparaciones hidrosolubles de poliisomaltosa férrica en polvo por evaporación cuidadosa de solución, o por precipitación con disolventes adecuados miscibles con agua, La poliisomaltosa férrica hecha conforme al invento es un polvo



hidroxoluble no higroscópico, de color pardo ligero. Cuando a la solución acuosa de poliisomaltosa férrica se añade gota a gota HCl normal, agitando, no se produce enturbiamiento a temperatura ordinaria.

5

EJEMPLO 1º

Se hirvieron a reflujo 25 g. de dextrano crudo, disueltos en 205 ml. de agua, con 14,5 g. de $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ en 40 ml. de agua y con H_2SO_4 aproximadamente 10n, hasta una viscosidad intrínseca de la solución reaccionante de 0,05 a 25°C. La solución ácida enfriada se calentó a 65°C durante 60 minutos con 25 ml. de sosa cáustica aproximadamente 15n, y se hizo pasar a través de ella una fuerte corriente de aire, durante el enfriamiento, con lo que la solución verde-grisácea tomó una coloración pardorrojiza. La mezcla de reacción se separó centrifugando de las porciones no disueltas. A la solución alcalina se añadió una mezcla de 98 ml. de permutador de cationes fuertemente ácido húmedo, en su forma H, y 112 ml. de permutador de aniones muy básico en su forma OH, y, después de agitar brevemente, la solución neutralizada se separó por filtración y se concentró por destilación en vacío, hasta un contenido de 5% de hierro.

10

15

20

EJEMPLO 2º

A una solución de 50 ml. de agua y 25 g. de dextranos parcialmente despolimerizados, que daban una viscosidad intrínseca de 0,05 a 25°C, se añadieron 25 ml. de NaOH aproximadamente 15n y 8,38 g. de $\text{FeCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ en 40 ml. de agua, y la mezcla se calentó a 85-90°C durante 25 minutos. La mezcla de reacción enfriada se separó de porciones no disueltas mediante centrifugación, y la solución diáfana se ajustó a un pH 6,5 con HCl 2n, con lo que su color verde-grisáceo cambió

25

30

251613



rápida-mente a rojo parduzco, por oxidación de la poliisomal-
tosa ferrosa al complejo férrico. Precipitada la poliisomal-
tosa férrica en proporción de un volumen de solución por 2
vols. de alcohol de 95%, la solución sobrenadante se decantó,
5 y con el precipitado seco se preparó una solución acuosa iso-
tónica que contenía 3% de hierro.

V-----: N O T A :-----

Se reivindica como objeto de esta patente:

10 1.- Procedimiento de preparación de complejos de poli-
isomaltosa y hierro, el cual comprende tratar una solución o
suspensión de un compuesto de hierro bivalente y un exceso
de álcali, para formar un complejo polimaltósido-ferroso, y
convertir este complejo ferroso en complejo polimaltósido-fé-
rrico por oxidación.

15 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, en el que
se emplea dextrano hidrosoluble con una viscosidad intrínseca
aproximada de 0,025 a 0,1, a 25°C.

20 3.- Procedimiento según la reivindicación 1 y 2, en
el que el dextrano se calienta primero con hierro metálico y
ácido, hasta que presenta una viscosidad aproximada de 0,025-
0,1 a 25°C; se trata directamente con álcali, sin aislar el
producto de despolimerización, y se recupera luego.

25 4.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, en
el que el dextrano se calienta primero con una solución ácida
de una sal de hierro bivalente, hasta que tiene una viscosidad
aproximada de 0,025-0,1 a 25°C; se trata directamente con ál-
cali, sin aislar el producto de despolimerización, y se recu-
pera luego.

30 5.- Procedimiento según las reivindicaciones 1, 3 o
4, en el que se añade un ácido con el mismo anión de la sal

ferrosa, para detener la hidrólisis de ésta última.

5 6.- Procedimiento según las reivindicaciones 1, 2 o 3, en el que la solución alcalina del complejo poliisomaltósido ferroso se convierte en el férrico respectivo mediante adición de un ácido sólido, líquido o gaseoso, ajustado a un pH de 6-7, y oxidación.

7.- Procedimiento según las reivindicaciones 1, 2 o 3, en el que se hace isotónica la solución del complejo poliisomaltósido-férrico.

10 8.- Procedimiento según las reivindicaciones 1, 2 o 3, en el que la solución del complejo poliisomaltósido-férrico se evapora en vacío para obtener una preparación sólida.

15 9.- Procedimiento según las reivindicaciones 1, 2 o 3, en el que la solución del complejo poliisomaltósido-férrico se precipita mediante adición de un disolvente miscible con agua, se aísla y se seca.

10.- Procedimiento de preparación de complejos de poliisomaltosa y hierro.

Esta memoria consta de siete páginas, escritas por una sola cara.

BARCELONA, 11 AGO. 1959

P. A.

P. A. Merriam