

319085



MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de:
LABORATORIEN HAUSMANN AG., de nacionali-
dad suiza, domiciliada en St. Gallen
(SUIZA); por: "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRI-
CACION DE NUEVOS COMPLEJOS DE HIERRO PARA
ADMINISTRACION PARENTERAL Y DE FACIL REAB-
SORCION".

△△△△△△△△△△△△△△△△

- Son ya conocidos los complejos de hierro (III) para administración parenteral. Para la preparación de "sacaruros de hierro" se emplea azúcar como formador de complejos. Estos preparados se aplican muchas veces por vía intravenosa, pero intramuscularmente sólo son difíciles de aplicar debido a la gran alcalinidad de sus soluciones acuosas. Los "dextrinatos de hierro" y los "dextranatos de hierro" pueden administrarse por vía intramuscular. Sin embargo, estos productos tienen un peso molecular medio bastante alto (por lo regular entre 100.000 y 200.000), y por consiguiente en el cuerpo humano y animal son
- 5.
- 10.



- reabsorbidos sólo de forma incompleta. Además la administración de estos productos origina con frecuencia una decoloración indeseable en el lugar de la aplicación. También se ha procedido oportunamente a preparar el complejo de hidróxido férrico con
5. una mezcla de ácido glucónico y sorbita. Para ello, 1 mol de hidróxido férrico se ha hecho reaccionar por lo menos con 1/2 mol de ácido glucónico y al menos con 1/2 mol de sorbita (pat. alemana DBP 862.482). Pero los productos fabricados de esta manera carecen de una suficiente estabilidad del complejo. Última-
10. mente se han preparado complejos del hierro con una hexita, por ejemplo sorbita y un ácido oxicarboxílico, por ejemplo ácido cítrico o glucónico, en una forma de bajo peso molecular (tamaño medio de partícula 5000 aproximadamente), y se han estabilizado con dextrinas (pesos molares medios de 1000 a 5000 aproximada-
15. mente) (memoria de patente canadiense 659.420). Estos productos son reabsorbidos con rapidez; pero aproximadamente el 35 % del hierro administrado vuelve a ser eliminado en poco tiempo a través de los riñones (cfr. A. Pringle et al., Lancet 1962, II, 7259).El hierro eliminado de esta manera se pierde para la cura-
20. ción del cuerpo. Así, pues, en estos productos, la rápida resorción se ve contrarrestada por la elevada proporción de hierro no aprovechable. Aparte de ello, estos productos tienen una toxicidad relativamente alta. La LD₅₀ medida en ratones blancos es de 36 mg/kg con aplicación subcutánea, de 50 mg/kg con aplicación intraperitoneal y de 35 mg/kg con aplicación intravenosa (cfr. pág.
25. 11, arriba, de la memoria de patente canadiense 659.420).La elevada toxicidad se debe probablemente a que estos productos no tienen una composición uniforme y contienen porciones de hierro



- fácilmente ionizable que en el cuerpo humano originan efectos tóxicos. Según datos que constan en la memoria de patente canadiense 659.420, en estos preparados el ácido oxicarboxílico y los componentes de hexitol están combinados con el átomo de hierro,
5. mientras que la dextrina existe en forma libre y sirve de estabilizador en agua de la dispersión del complejo de por sí insuficientemente estable. En la electroforesis aproximadamente el 6 % del hierro contenido en estos preparados pasa a gran velocidad al ánodo como resto del hierro, es decir, que el preparado
10. carece de uniformidad electroforética.

El presente invento se ha propuesto la tarea de fabricar, haciendo uso de sorbita, ácido glucónico y de determinados oligosacáridos como formadores de complejo, nuevos complejos de hierro de administración parenteral y de fácil resorción que

15. tienen una composición uniforme y excasa toxicidad al tiempo que un elevado grado de aprovechamiento del hierro administrado en el cuerpo humano y animal.

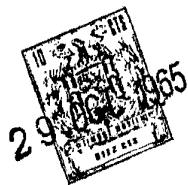
Esta tarea se soluciona de la siguiente manera:

- a) 1 mol de hidróxido férrico recién precipitado, existente
20. en forma reaccionable, se calienta con 2 moles aproximadamente de un formador de complejos compuesto de sorbita, ácido glucónico y de un oligosacárido, en un medio acuoso-alcalino, hasta que el hidróxido férrico pasa a solución, o bien
25. b) 2 moles de un formador de complejos de la clase mencionada se añaden a una solución acuosa ácida que contiene 1 mol de un compuesto férrico, a baja temperatura se gradua lenta



- mente la solución ácida obtenida de esta manera hasta que tenga un valor pH de 2,5 aproximadamente, este valor pH se aumenta seguidamente hasta 9,5 y la solución alcalina obtenida de este modo se calienta brevemente a ebullición, en cuyo caso el formador
5. de complejo se compone las dos veces de una mezcla como de 1,15 moles de sorbita, 0,40 moles de ácido glucónico y 0,5 moles de oligosacárido (calculado sobre $C_6H_{12}O_6$), y el oligosacárido es una dextrina, dextrano, dextrina hidrogenada o dextrano hidrogenado, con un peso molar medio de unos 500 a 1200.
10. Al contrario que en los preparados de la memoria de patente canadiense, según la idea del procedimiento del presente invento se obtienen complejos uniformes electroforéticamente que contienen los tres formadores combinados en forma compleja y de este modo se evita la formación de porciones que contienen hierro ionizable.
15. La toxicidad de los preparados fabricados según el invento es sensiblemente menor que la de los preparados de la memoria de patente canadiense. Aparte de esto, en los preparados obtenidos según la idea del invento, la parte de hierro que no se consume en el cuerpo humano, es decir, el hierro que se elimina por los riñones, es también considerablemente menor que en los preparados
20. de la referida memoria canadiense. Esto fué conseguido enfocando metódicamente las relaciones cuantitativas de los ligandos y de la combinación de hierro y las condiciones del procedimiento de tal modo, que se pudiesen preparar complejos uniformes electroforéticamente y libres de hierro ionizable.
- 25.

Los compuestos de hierro (III) a emplear como productos de partida corresponden a los compuestos de hierro (III) ya cono-



- cidos en otros procedimientos análogos, De preferencia se utiliza el cloruro de hierro como producto de partida, que en la formación de complejos por vía alcalina es traspasado al estado de hidróxido férrico por reacción con sosa, bicarbonato sódico o lejía de sosa, y en la forma recién precipitada se le termina de tratar. La formación de hidróxido férrico se lleva a cabo del modo acostumbrado, de tal modo que se forme lo más posible la forma γ reaccionable evitando de paso la forma α de reacción lenta del hidróxido férrico. En la formación de complejos por vía alcalina,
5. la relación entre la lejía de sosa y las demás sustancias sólidas se ajusta de tal manera, que quede neutralizado el ácido procedente del compuesto de hierro y, además, que quede un exceso (una vez realizada la neutralización) de aproximadamente 0,25 moles de NaOH por 1 g/ átomo de Fe. En esta formación de complejos por vía
10. alcalina, el valor pH de la mezcla reaccionante debe oscilar entre 9 y 9,5 aproximadamente. En el curso de la reacción se consume algo de lejía de sosa, y cuando termina la misma se debe poder valorar como 0,25 moles de NaOH. Cuando se emplea $FeCl_3$ como producto de partida, por 1 mol de $FeCl_3$ es conveniente introducir
15. aproximadamente 3,5 moles NaOH.
- 20.

En la formación de complejos por vía alcalina, la reacción se hace convenientemente preparando en agua la solución de ligandos calentada a $60^{\circ}C$ e introduciendo en la mezcla reaccionante, en cantidades calculadas, el compuesto de hierro, por ejemplo

25. el cloruro férrico, así como la lejía de sosa con soluciones independientes (sendas soluciones de cloruro férrico por una parte y de lejía de sosa por otra). Entonces se forma en seguida el complejo, es decir una solución clara. Sólo al final de la adición



de las dos soluciones pueden aparecer pequeños precipitados que se disuelven durante el calentamiento posterior. Una vez concluida la adición de las soluciones se calienta durante unos 30 minutos a temperatura de ebullición, con lo cual se obtiene una solución clara y se alcanza un alto grado de estabilización.

5.

La formación de complejos por vía alcalina puede realizarse también preparando una suspensión de hidróxido férrico recién precipitado y lavado, añadiendo los ligandos y, en caso dado, la lejía de sosa necesaria para graduar el valor pH e hirviendo la mezcla reaccionante obtenida de esta manera hasta obtener un solución clara.

10.

La formación de los nuevos complejos puede llevarse también a cabo formando primero un "complejo ácido" y luego, por calentamiento en un medio acuoso-alcalino, traspasándolo al deseado complejo de hidróxido férrico. El "complejo ácido" puede formarse, por ejemplo, añadiendo lentamente a temperatura ambiente en una solución acuosa que contiene 1 mol de cloruro férrico y 2 moles del formador de complejos, tal cantidad de solución de carbonato sódico o de bicarbonato sódico que el valor pH de la solución reaccionante suba aproximadamente hasta 2,5. El color de esta solución vira entonces a pardo rojizo. La formación del complejo

15.

ácido se reconoce porque al mezclar con metanol la solución obtenida de esta manera, se forma un precipitado que contiene hierro y también los ligandos, en tanto que una solución de cloruro férrico sin adición de ligando, o bien una solución de este último sin adición de cloruro férrico no da, en condiciones comparables, ningún precipitado, es decir, que en los casos últimamente citados el hierro o el ligando permanecen en solución. Esto sucede incluso

20.

25.

- 7 - 319085



cuando en los dos casos mencionados en último lugar se añaden a las soluciones cantidades muy grandes de metanol.

Si el valor pH de la solución primeramente obtenida del complejo ácido es aumentado de 2,5 hasta aproximadamente 9,5

5. lo que puede suceder por ejemplo mediante la adición de las cantidades correspondientes de lejía de sosa, a partir de un pH de aproximadamente 3 se separa un precipitado que, no obstante, al seguir añadiendo hidróxido alcalino hasta 9,5, vuelve a disolverse prácticamente por completo a temperatura ambiente. Una vez
10. que se ha alcanzado el valor pH de aproximadamente 9,5 se calienta la solución reaccionante un momento a ebullición, se la vuelve a enfriar inmediatamente añadiendo un ácido apropiado se gradúa en un valor pH de aproximadamente 7,0 y se la termina de tratar.

15. En el procedimiento alcalino y en el ácido, la relación agua: sustancias sólidas se gradúa convenientemente de tal modo que en 2 a 4 partes en peso de agua entre aproximadamente 1 parte de sustancias sólidas.

20. La relación de los tres formadores de complejos debe ser más o menos 1,15 moles de sorbita: 0,4 moles de ácido glucónico: 0,5 moles de oligosacárido. La expresión "más o menos" debe entenderse aquí en el sentido de que se admiten diferencias del orden de $\pm 20\%$ en la relación de los mencionados formadores de complejos entre sí y en la relación óxido férrico : formador de complejos. Por lo demás, dentro de la finalidad propuesta hay
25. que poner en práctica el procedimiento de manera que se forme un complejo uniforme electroforéticamente, de bajo peso molecular y en el que los tres formadores de complejos estén combinados en forma compleja.



Como oligosacárido se emplea de preferencia una dextrina hidrogenada de un peso molecular medio que oscile aproximadamente entre 500 y 1200.

Los productos obtenidos por el procedimiento sugerido por el invento tienen las siguientes propiedades:

5.

El ácido glucónico contenido en el formador de complejo confiere buena termoestabilidad de los complejos formados dentro del margen pH neutral y del debilmente ácido. Así, pues, debido al desplazamiento del punto isoeléctrico, el contenido en ácido glucónico, repercute positivamente sobre la termoestabilidad.

10.

Sin embargo, la estabilidad del complejo empeoraría por un contenido demasiado alto en ácido glucónico, lo cual se traduciría en una mayor toxicidad de los complejos. La sorbita y sobre todo el oligosacárido tienen un efecto muy positivo en la formación de complejos uniformes y, por consiguiente, en la disminución

15.

de la toxicidad y en el aumento de la compatibilidad del preparado. Con el empleo de oligosacáridos de bajo peso molecular, con un peso molar medio de aproximadamente sólo 500 a 1200 se evita por otra parte, que el tamaño medio de partícula de los complejos formados tenga un peso molecular demasiado alto y que disminuya demasiado la capacidad de resorción de los complejos.

20.

En la electroforesis se comprueba que los complejos de hidróxido férrico sugeridos por el invento, como complejos uniformes, a un pH de 7,4 y pH 8,6 pasan al ánodo y en consecuencia están cargados negativamente. Los complejos pueden precipitarse de las soluciones acuósas, de modo en sí conocido, con disolventes orgánicos miscibles en agua. El contenido en hierro de los preparados secos oscila entre un 21 y 26 % aproximadamente. A partir de los preparados secos se pueden obtener sin dificultades soluciones acuósas con un contenido del 5 al 10 % en hierro. Las soluciones acuósas son estables a la esterilización en

25.

30



chorro de vapor.

En ensayos farmacológicos y en la prueba clínica, los preparados elaborados con arreglo al invento se han evidenciado como de buena compatibilidad, y muy eficaces para combatir los estados de falta de hierro.

5.

La dosis letal media después de la inyección intramuscular de una solución del complejo que contenía un 5 % ó 10 % de Fe (III), ascendió en el ratón aproximadamente a 350 mg Fe/kg en el ensayo de 10 días.

10.

En el cobayo, la dosis letal media después de la inyección intramuscular de una solución del complejo conteniendo un 5% de Fe (III) fué en el ensayo de 10 días, mayor de 350 mg Fe(III)/kg. Unas inyecciones intramusculares múltiples durante 101 días con una dosis total de 450 mg Fe (III)/kg fueron bien toleradas, y en el cobayo no influyeron en el crecimiento normal.

15.

En ratas con anemia plúmbica, después de la administración intramuscular del complejo en una dosis de 10 mg Fe(III)/kg aumentó el índice de eritrocitos en comparación con el controlado. Una única administración intramuscular de 2 ml de solución del complejo, equivalente a 100 mg Fe(III) en el 4º día de vida, produjo en lechones de 53 días de vida un aumento del índice de eritrocitos de 4,6 hasta 6,9 millones/mm³, y del contenido de hemoglobina de 10,4 hasta 11,9 g por 100 ml.

20.

En la prueba clínica, el preparado dió prueba de ser eficaz y bien tolerable. Después de la inyección intramuscular del complejo, los pacientes eliminaron con la orina, por término medio, sólo como el 10% de la cantidad de hierro administrada.

25.



Después de la inyección intramuscular, los preparados elaborados según la idea del invento no dejaban ninguna mancha en el lugar de la inyección.

5. La resorción es muy buena. Los preparados se trasladan con toda rapidez desde el lugar de la inyección intramuscular. Así por ejemplo, en conejos después de la inyección intramuscular de 10 mg Fe en forma de complejo por kg de peso del cuerpo no se observó al cabo de 4 días en el lugar de la inyección más que un 2,9 % Fe como residuo. En lechones, el hierro inyectado ha desaparecido del lugar de administración del complejo pocos días después de la inyección.

10. For las propiedades antes señaladas se ve que los preparados según la idea del presente invento proporcionan un sensible progreso en comparación con los preparados conocidos.

15. E J E M P L O 1:

20. En una suspensión compuesta de 975 g de hidróxido de hierro (III) (equivalente a 56 g de hierro) lavado hasta dejarlo libre de electrolito y recién preparado por precipitación de cloruro férrico con solución de sosa y 200 ml de agua, se agregan removiendo al tiempo fuertemente 284 g de sorbita, 81 g de gluconato sódico y 108 g de dextrina oligómera hidrogenada, la mezcla reaccionante se gradúa en pH 12 con 50 ml de lejía de sosa 10 N y se calienta hasta 80°C. Entonces se disolvió el hidróxido férrico a partir de los 50°C, y a 80°C se tenía una solución completa
25. que fué calentada todavía a ebullición durante unos 15 minutos. La solución enfriada se graduó con ácido clorhídrico en 7,0 de ahí por precipitación con metanol en la relación de 1 parte de solución



+ 1,5 partes de metanol al 99 % se aisló el complejo de hierro y se secó. El preparado seco contenía así un 25,7 % de hierro.

5. Esto corresponde a un contenido $(\text{FeOOH})_n$ del 40,8 % (MG 89). El 59,2% restante se distribuye entre los ligandos, o sea en la relación de aproximadamente 0,4 moles de sorbita: 0,3 moles de ácido glucónico : 0,3 moles de poliglucosa. A las citadas relaciones molares corresponden las siguientes relaciones de peso: 23,7 % de sorbita : 19,2 % de ácido glucónico : 16,3 % de poliglucosa.
10. A partir del preparado se elabora una solución acuosa conteniendo un 5% en hierro la cual, después de envasada en ampollas, se esteriliza por calentamiento durante 30 minutos en corriente de vapor.

E J E M P L O 2:

15. 42 g de sorbita, 12 g de gluconato sódico y 16 g de dex-
trina oligómera hidrogenada se disuelven con agua ad 250 g, se calienta la solución hasta 60°C, y bajo buena remoción simultánea se añaden 95 g/ de lejía de sosa 10 N y 184 g de una solución acuosa de cloruro férrico al 30 g/g % ($d = 1,162$) de tal modo, que la
20. solución reaccionante tenga un valor pH entre 9,0 y 9,5. El hidróxido férrico pasa entonces directamente a solución. Una vez terminada la adición de los componentes de la reacción se calienta a ebullición la mezcla reaccionante durante 20 minutos se la enfría, con ácido clorhídrico se ajusta en 7,0 y de la solución filtrada
25. se aísla el complejo de hidróxido férrico por precipitación con acetona en la relación de 1 parte de solución + 1,5 partes de acetona, y se seca. Contenido de hierro 22,8 g/g % Fe. El preparado se disuelve en agua para obtener una solución conteniendo



10 % hierro, la cual es envasada en ampollas y esterilizada durante 30 minutos en corriente de vapor.

E J E M P L O 3

- En 184 g de solución acuosa de cloruro de hierro (III) (d = 1,162) al 30 g/g % se agregan a temperatura ambiente 42 g de sorbita, 12 g de gluconato sódico, 16 g de dextrina oligómera hidrogenada y 30 g de agua, y bajo intensa remoción simultánea se dejan entrar despacio 140 ml de solución de sosa al 20 g/g % . El valor pH de la solución reaccionante sube entonces desde 0,6 hasta 2,5 y el color de la misma vira a pardo rojizo. Se añaden ahora 20,5 ml de lejía de sosa 10 N, de modo que el valor pH suba hasta 9,5. Desde pH 3 se precipita entonces un complejo de oxiclорuro férrico que a temperatura ambiente se vuelve a disolver prácticamente por completo durante la adición posterior de hidróxido alcalino hasta pH 9,5. A continuación se calienta todavía a ebullición la solución reaccionante, se la enfría inmediatamente, se neutraliza con ácido clorhídrico hasta pH 7,0 y se la termina de tratar como se explica en el ejemplo 2. El contenido de hierro del preparado era del 26,0 %.

20.

N O T A

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

1.- Procedimiento de fabricación de nuevos complejos de hierro para administración parenteral y de fácil reabsorción, caracterizado porque



5. a) 1 mol de hidróxido férrico recién precipitado, existente en forma reaccionable, se calienta en un medio acuoso-alcalino con unos 2 moles de un formador de complejos compuesto de sorbita, ácido glucónico y de un oligosacárido, hasta que el hidróxido férrico haya pasado a solución, o porque
10. b) 2 moles de un formador de complejos de la clase antes mencionada se agregan a una solución acuosa ácida que contiene 1 mol de un compuesto férrico, la solución ácida obtenida de esta manera se gradúa lentamente a baja temperatura hasta un valor pH de aproximadamente 2,5 a continuación se aumenta el valor pH hasta 9,5 y la solución alcalina obtenida de esta manera se calienta brevemente a ebullición,
15. en donde el formador de complejos se compone en ambos casos de una mezcla de aproximadamente 1,15 moles de sorbita, 0,40 moles de ácido glucónico y 0,5 moles de oligosacárido (calculado sobre $C_6H_{12}O_6$) y el oligosacárido es una dextrina, dextrano, dextrina hidrogenada o dextrano hidrogenado con un peso molar medio de aproximadamente 500 a 1200.

20. 2.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto, 1, caracterizado porque como oligosacárido se emplea una dextrina hidrogenada que tiene un peso molar medio de aproximadamente 500 a 1200.

3.- "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE NUEVOS COMPLEJOS DE HIERRO PARA ADMINISTRACION PARENTERAL Y DE FACIL REABSORCION".

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva que consta de trece hojas escritas a máquina por una cola cara.

Madrid, 29 OCT. 1965

[Handwritten signature]