



336058

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud de
P A T E N T E D E I N V E N C I O N
formulada el 25 de Enero de 1.967, con el núm. 336.058

e n

E S P A Ñ A

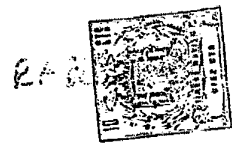
por VEINTE años

a nombre de EISAI KABUSHIKI KAISHA, entidad japonesa, es-
tablecida en 6-10, 4-chome, Koishikawa, Bunkyo-ku, Tokyo,
Japón, por:

" PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR PREPARACIONES COLOIDALES
ESTABLES DE HIERRO (III), ADECUADAS PARA INYECCION "

La presente invención se refiere a un nuevo com-
plejo de hierro (III), y más en particular se refiere a
un nuevo complejo de hierro (III)-xilita-ácido orgánico
hidroxílico, adecuado para inyecciones en tratamientos
5 médicos, y a su preparación.

Antes de ahora se han proporcionado muchas pre-
paraciones que contienen hierro(III), para dosificación
parenteral en tratam^{en}tos médicos. Entre tales prepara-



ciones que contienen hierro(III) se pueden mencionar, por ejemplo, el gluconato férrico, óxido de hierro sacarificado, y preparaciones de hierro-dextrano y hierro-dextrina.

5 Las preparaciones conocidas de óxido de hierro sacarificado y gluconato férrico tienen generalmente la desventaja de que, una vez administradas, hay tendencia a que se produzca en la sangre ión férrico o un precipitado ferruginoso, que conduce a una depresión de la presión sanguínea, arcadas, náuseas y similares.

10 Por otra parte, las preparaciones coloidales conocidas de hierro-dextrano y hierro-dextrina son relativamente estables en la sangre, y no provocan ningún efecto secundario perjudicial, aún cuando se administren en cantidad excesiva. Por tanto, se emplean muy extensamente en tratamientos médicos. Sin embargo, debido a que son absorbidas internamente con mucha lentitud, cuando -

15 las preparaciones se inyectan por vía intramuscular aparece en el punto de inyección una deposición de compuesto de hierro(III). Las inyecciones locales repetidas de estas preparaciones implican un riesgo de provocar cáncer, según el informe del J. Nat. Cancer Inst., 24, 109 (1960).

20 Ahora bien, la presente invención se basa en la observación del hecho de que la xilita, como las hexitas, posee la propiedad de poder formar complejos con el hierro(III).

25 Es sabido que la xilita, además de su papel - como fuente de energía en los cuerpos vivientes, se comporta como producto intermedio metabólico normal, y proporciona ribosa, que es una sustancia indispensable para



24

el metabolismo causado por el ácido nucleico, y contribuye además a la formación de ácidos grasos y aminoácidos. Las peculiares características bioquímicas representadas por la xilita no pueden ser halladas en las hexitas.

5

Ya era sabido que se puede formar hidróxido férrico coloidal por reacción de una sal férrica, en un medio acuoso, con un álcali cáustico o una resina intercambiadora de aniones.

10

Se ha hallado que se puede preparar ventajosamente un compuesto complejo de hierro(III), derivado de una sal de hierro(III), efectuando la reacción antes mencionada en presencia de una cantidad predeterminada de xilita, y que el tamaño de partícula del coloide así obtenido se puede controlar a voluntad con gran amplitud, según la cantidad relativa de xilita presente en el sistema de reacción. Más exactamente, se obtiene una solución coloidal de complejo de hierro(III)-xilita, que contiene partículas colidales de tamaño supermicroscópico, sin estar acompañado por el sol usual de hidróxido férrico, cuando la reacción se efectúa en presencia de más de 1,5 moles de xilita por mol de sal férrica; mientras que se obtiene el correspondiente sol de hierro(III)-xilita, que contiene partículas que tienen diversos tamaños, cuando la reacción se efectúa en presencia de menos de 1,5 moles de xilita por mol de sal férrica. En este último caso, los tamaños de partícula del complejo coloidal se pueden controlar también empleando una cantidad variable de xilita, dentro de la relación molar menor que 1,5 entre xilita y sal férrica.

15

20

25

30

20.2.67



Con el término "partícula coloidal de tamaño -
supermicroscópico", mencionado antes y a continuación,
se quiere decir que la partícula coloidal tiene menos
de 1 μ de diámetro, y así se distingue de las partícu
5 las contenidas en una solución coloidal usual, que tie
nen un tamaño de partícula mayor que 1 μ .

Se ha hallado además que la solución coloidal
de complejo de hierro(III)-xilita así obtenida, indepen
dientemente del tamaño de sus partículas coloidales, es
10 susceptible de provocar una precipitación a los valores
del pH comprendidos entre 5 y 8, y que dicha solución -
coloidal se puede convertir en un nuevo complejo esta-
ble de hierro(III)-xilita-ácido orgánico hidroxílico,
que tiene un tamaño de partícula correspondiente a los
15 antes mencionados, si se la sigue tratando con una sal
alcalina de un ácido orgánico hidroxílico, tal como áci
do cítrico, tartárico, maleico y múxico.

Entre las sales férricas solubles en agua -
que se pueden usar para formar el complejo de hierro(III)
20 y xilita según la presente invención, se puede mencionar
cualquier sal férrica soluble en agua, tal como cloruro,
nitrate, perclorato férricos, y similares.

Según la presente invención, el complejo esta-
ble de hierro(III)-xilita-ácido orgánico hidroxílico se
25 puede obtener, a voluntad, variando entre partícula coloi
dal de peso relativamente pequeño, que por tanto posee
rápida eficacia médica, debido a su alta capacidad para
ser absorbida internamente, hasta partícula coloidal de
peso relativamente grande, que por tanto posee eficacia
30 médica duradera, debido a su poca capacidad para ser -



absorbida interiormente, efectuando la reacción de formación de complejo en presencia de una cantidad controlada de xilita, previamente determinada.

5 Los ejemplos siguientes servirán para ilustrar la invención.

Ejemplo 1

Se disolvieron 10 g de xilita y 10 g de cloruro férrico en una pequeña cantidad de agua, y luego se llevó el volumen total hasta 80 ml. Se añadió a la solución Amberlite IRA-410 (tipo OH), por porciones, con agitación, hasta que el valor del pH de la mezcla llegó a 5,0. El color rojo naranja de la solución se convirtió en color rojo oscuro. Se separó la resina por filtración. Luego se llevó hasta 10 el valor del pH de la solución coloidal que contenía las partículas coloidales de tamaño supermicroscópico, por adición de una cierta cantidad de una solución acuosa de sosa cáustica.

20 El complejo de hierro(III)-xilita así obtenido tenía tendencia a precipitar a valores del pH comprendidos entre 6 y 8.

Se añadió 1,0 g de citrato sódico al sol complejo antes mencionado, y la totalidad se calentó suavemente en un baño de agua hirviendo, durante media hora.

25 Se obtuvo un sol de complejo de hierro(III)-xilita-citrato, que es estable en amplio intervalo de valores del pH.

Después de la neutralización, seguida por fil



tración a través de un filtro Seitz, el filtrado se concentró a presión reducida, produciendo un complejo de -
hierro(III)-xilita-citrato que contenía 50 mg de hierro
(III) por ml.

5 Se efectuó una electroforesis de este producto,
con "cianogoma", en una solución tampón de fosfato 1/200
molar (pH = 7,5), con corriente eléctrica constante igual
a 20mA (5 mA/cm²) durante 1 hora. Con el término "cianogo
ma" se quiere decir un gel de acrilamida al 5%. Después de
10 haberse efectuado la electroforesis, la cianogoma se sumer
gió primero en ácido clorhídrico 1 N, durante 5 min, y lue
go en una solución acuosa de ferrocianuro potásico al 2%,
durante 1 hora. La intensidad de la mancha azul así desa-
rrollada se midió mediante un densímetro autorregistrador,
15 usando un filtro de color de longitud de onda igual a 610
mμ. La curva electroforética de este producto se muestra
en la fig. 1A de los dibujos adjuntos. Por la figura, el
producto se considera como sustancia simple. No fué visible
ninguna imagen de partículas de este producto, en microgra-
20 fía electrónica, con 250.000 aumentos.

Se consideró que las partículas coloidales del
sol de complejo de hierro(III)-xilita-citrato tienen un
tamaño menor que 1 mμ.

25 Una preparación, equivalente a 5 mg de Fe por kg
de peso del cuerpo, se inyectó profundamente en la región
glútea de unos conejos. La concentración de hierro en -
el suero se determinó a intervalos de tiempo definidos,
después de la administración intramuscular. El resultado
obtenido se muestra en la fig. 2A de los dibujos adjuntos.
30 Se observó un pico de la concentración de hierro en -
el suero a las 6-8 horas después de la inyección del -



hierro(III)-dextranso conocido, en un ensayo de comparación, mientras que con la inyección del complejo según la presente invención el máximo de la concentración de hierro en el suero se observó al cabo de solo 1 hora.

5 Este hecho muestra que este último complejo - de hierro fué absorbido muy rápidamente, cuando se administró por vía intramuscular.

Ejemplo 2

10 Se disolvieron en agua 5 g de xilita y 10 g de nitrato férrico. El volumen de la solución así obteni-
da se llevó hasta 80 ml con agua adicional. Se añadió a la solución, con agitación, una solución acuosa diluí-
da de hidróxido sódico, hasta que el valor del pH de la mezcla llegó a 10. El complejo de hierro(III)-xilita se
15 precipitó añadiendo a la mezcla alcohol etílico o acetona. El precipitado recogido se secó a temperatura menor que 50°C, bajo presión reducida, y se volvió a dispersar en agua. Se añadieron a la dispersión así obteni-
da 2 g de tartrato sódico, y se calentó todo éllo a -
20 100°C durante 1 hora. El pH de la dispersión se ajustó a 7,5 por adición de una resina intercambiadora de cationes. Se separó la resina por filtración, y el filtra-
do se concentró bajo presión reducida, hasta que el contenido de hierro fué de 50 mg/ml. El tamaño de las par-
25 tículas de sol de complejo así obtenidas era de 1 a 3 μ de diámetro.

33053

Ejemplo 3



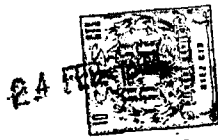
5 Se disolvieron 6 g de xilita y 10 g de cloruro
férico en una pequeña cantidad de agua, y el volumen -
total de la solución se llevó a 100 ml, por adición de
agua. Se introdujo en la solución Amberlite IRA-410 (ti-
po OH), por porciones, con agitación, hasta que el pH
de la mezcla llegó a 5. Se separó la resina por filtra-
ción. Se añadió al filtrado 1 g de citrato sódico y una
pequeña cantidad de hidróxido sódico acuoso, hasta que
10 el pH llegó a 10.

La solución se calentó a 100°C durante 30 min,
se enfrió con agua fría, y se ajustó el valor del pH a
7,5, por adición de una resina intercambiadora de cati-
nes. La resina se separó por filtración, y luego se con-
centró el filtrado, calentando bajo presión reducida has-
15 ta un contenido de hierro igual a 50 mg/ml.

Como es evidente por la fig. 1B de los dibujos
adjuntos, la investigación del producto por electrofore-
sis con cianogoma, que se efectuó bajo las mismas condi-
ciones que las del Ejemplo 1, mostró que tiene una velo-
20 cidad de migración menor que la de la preparación obte-
nida en el Ejemplo 1.

Se supone que el peso de las partículas coloi-
dales del complejo es mayor que el del producto del Ejem-
25 plo 1.

El contenido de hierro en el suero se estimó
a diferentes intervalos de tiempo, después de la adminis-
tración intramuscular. Los valores se dan en la fig. 2B.



La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Japón con fecha 26 de enero de 1.966, bajo - el número 4.101/66, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

N O T A

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

10

1.- Procedimiento para producir preparaciones coloidales estables de hierro(III), adecuadas para inyección, caracterizado porque una solución acuosa de sal férrica se neutraliza, en presencia de una cantidad previamente determinada de xilita, con un álcali cáustico, seguido por adición de una sal de ácido orgánico hidroxílico, formando un complejo de hierro(III)-xilita-ácido orgánico hidroxílico.

15

20

2.- Procedimiento para producir preparaciones coloidales estables de hierro(III), adecuadas para inyección, caracterizado porque una solución acuosa de sal férrica se neutraliza, en presencia de una cantidad previamente determinada de xilita, con una resina intercambiadora de aniones, seguido por adición de una sal de ácido orgánico hidroxílico, formando un complejo de hierro(III)-xilita-ácido orgánico hidroxílico.

25

3.- Procedimiento para producir preparaciones

20.2.67



coloidales estables de hierro (III), adecuadas para inyección.

5 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en los dibujos que se acompañan y para los fines que se han especificado.

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

Madrid,

P. A. 24 FEB 1967

336058



Leyendas en los dibujos

En las figuras 1A y 1B:

El eje de ordenadas representa "Densidad óptica (unidad arbitraria) $610 m\mu$ "

El eje de abscisas representa "Distancia (relativa) migrada"

En las figuras 2A y 2B:

El eje de ordenadas representa "Contenido de Fe en sangre (mg/100 ml)"

El eje de abscisas representa "Tiempo (horas)"

20.2.67

RAP.



FIG. 1A

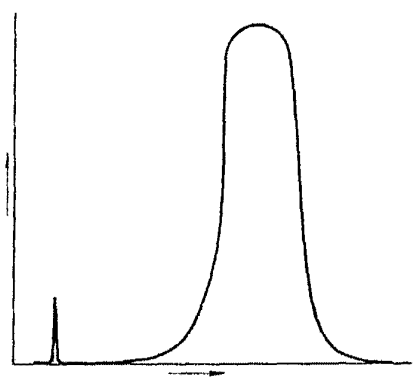
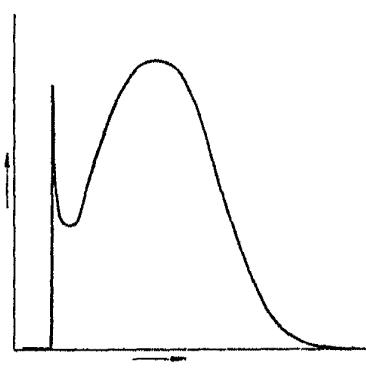


FIG. 1B



37500

FIG. 2A

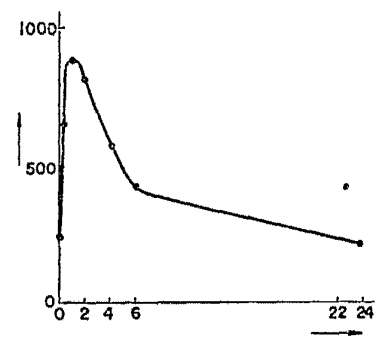
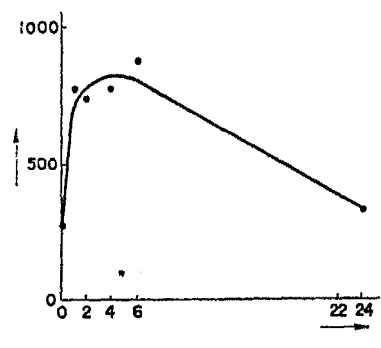


FIG. 2B



Handwritten signature or initials.