

REF: "Process for Preparing an iron-saccharide Complex"

18 AGO.



Int. Cl.²: A 61K

405961

Nº 405.961

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un^a

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: THE CENTRAL PHARMACAL COMPANY

RESIDENCIA: 116-128 East third Street, SEYMOUR,

Indiana 47274, USA

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
EFICIENTE DE UN COMPLEJO TERAPEUTICA-
MENTE UTIL DE HIERRO Y DEXTRINA, MAL-
TOSA O GLUCOSA"

fb. Prioridad: Patente estadounidense n.º 172.865 del 18.8.71



405961

1 Esta invención se refiere a un complejo de hierro con un compuesto sacárido, un método de preparación del complejo y al uso del complejo para curar la anemia ferropénica.

5 Existen varias patentes referentes al empleo de polisacáridos o monosacáridos para la formación de complejos con hierro destinados a la inyección por vía intramuscular o intravenosa para el tratamiento de la anemia ferropénica.

Tres de tales patentes son:

3.076.798, concedida a Mueller y otros

10 3.086.009, concedida a Zushek y otros

3.275.514, concedida a Saltman y otros

15 Ninguna de estas patentes describe un complejo que - tenga un cierto contenido próximo al 40-45% de hierro, y de hecho estas patentes sugieren que un porcentaje elevado de hierro haría que el complejo fuese insoluble en agua, o que un complejo con alto porcentaje en hierro sería inestable, o que sería imposible su absorción por el cuerpo si se tomase por vía oral.

20 Los procedimientos de la técnica anterior utilizados en la fabricación de complejos sacáridos y hierro se han empleado únicamente para producir complejos que, en el mejor de los casos, tienen aproximadamente 30% de hierro, típicamente 20%. Así, el coste de fabricación de los complejos, basado en el coste por gramo de hierro, será muy superior, debido a que tendrá que tratarse, envasarse, transportarse, almacenarse y venderse una cantidad mucho mayor del compuesto complejo para suministrar la misma cantidad de hierro. Además, cuando sólo está complejada una pequeña cantidad de hierro con el sacárido, la administración de hierro requiere el empleo de grandes dosis del complejo para proporcio-

25

30



405961

1 nar una cantidad de hierro requerida. Asimismo, los proce-
dimientos de la técnica anterior para la fabricación de com-
plejos requieren con frecuencia técnicas de diálisis o el
5 empleo de resinas de intercambio de ion para proporcionar
la calidad necesaria para su utilización en animales o per-
sonas.

La invención se refiere a un complejo que tiene en-
tre 40 y 46% de hierro y a un método para la preparación
eficiente del compuesto. La invención se refiere también
10 al empleo del complejo en el tratamiento de la anemia ferro-
pénica.

El procedimiento de la invención es muy eficiente com-
parado con los procedimientos de la técnica anterior porque,
entre otras razones, no requiere técnicas de diálisis o resi-
15 nas de intercambio de ion, y produce un compuesto estable
que tiene un porcentaje muy alto de hierro. Es importante
producir un compuesto con un porcentaje de hierro alto para
reducir la cantidad de material que sea preciso administrar
para una dosificación dada. El compuesto producido es efec-
20 tivo para el tratamiento de la anemia ferropénica y no pre-
senta algunas de las desventajas del sulfato ferroso.

Se disuelve en agua una dextrina de peso molecular
bajo que tenga un valor equivalente de dextrosa mayor de
66. El equivalente de dextrosa se define como azúcares re-
25 ductores expresados como dextrosa y calculados como porcen-
taje de la sustancia seca. Un compuesto de hierro férrico
soluble en agua se disuelve en agua en una cantidad equiva-
lente a 20-65 g de hierro férrico por cada 100 g de dextri-
na utilizados, y se mezcla con la solución de dextrina. Se
30 añade gradualmente a la mezcla una solución acuosa de ál-

405961

18 AGO 1975



1 cali, hasta que haya completado la precipitación del hidró-
xido férrico pero el pH es todavía ácido (inferior a pH
7). Se agita la mezcla durante un breve período de tiempo
5 y se agrega luego más álcali para llevar el pH por encima
de 11, regulándose la temperatura durante las adiciones de
tal manera que no sobrepase 95°C, prefiriéndose que la tem-
peratura no exceda de 80°C.

10 La mezcla de reacción se agita luego para asegurar
un mezclado completo y una reacción asimismo completa, te-
niendo típicamente la agitación una duración de alrededor
de quince minutos. Una vez que ha tenido lugar el mezclado,
se calienta la solución a una temperatura comprendida en-
15 tre 65° y 95°C, prefiriéndose que la temperatura sea de -
80°C, hasta que se forma una solución uniforme de complejo,
lo cual puede observarse.

20 Después de enfriar esta mezcla y sin neutralizarla,
se añade una sustancia que no sea disolvente de la mezcla
(tal como alcohol metílico o cualquier otro alcohol infe-
rior) con el fin de precipitar el complejo sacárido-hierro.
Cuando se utiliza metanol, como se prefiere, debería haber
al menos 37% de metanol en la mezcla de precipitación con
objeto de asegurar que se precipite la mayor parte del com-
plejo polisacárido-hierro. El precipitado se separa después
preferiblemente por centrifugación a 13.000 g, y se lava
25 con un alcohol inferior soluble en agua, separándose nueva-
mente del líquido de lavado, también preferiblemente por
centrifugación. El precipitado se seca después y se muele
para producir el tamaño de partícula deseado.

30 A todo lo largo del procedimiento, los recipientes
y el equipo de mezclado que se utilizan son no metálicos,

4059618



1
5
siendo típicamente de vidrio y de plástico, debido a que se ha encontrado que los metales pueden interferirse con las reacciones implicadas. Con el procedimiento tal como se ha resumido, se produciría invariablemente un complejo que tiene de 40 a 56% de hierro y que formará una solución acuosa estable a un pH comprendido dentro de los intervalos de 1 a $1,5 \pm 0,3$ y de $5,7 \pm 0,3$ a 14.

10
Se disolvieron 244,5 gramos de jarabe de maíz (Veltose 170, de 43º Baumé), que se compone de 18,16% de agua y 81,84% de dextrina de peso molecular bajo con un valor equivalente de dextrona de 70, en 455,5 ml de agua para preparar una solución. Se añadieron a esta solución 535 ml de una solución acuosa al 75% peso/peso de cloruro férrico hexahidratado, y se mezcló con agitación constante.

15
20
Se añadió a esta mezcla una solución acuosa al 40% hidróxido sódico, con mezclado, hasta que la precipitación de hidróxido férrico fue completa, manteniéndose la temperatura por debajo de 80°C. El pH de esta solución fué de 3,5. Se homogeneizó la mezcla cuidadosamente y se agregó luego una cantidad adicional de la solución de hidróxido sódico hasta que el pH alcanzó el valor de 11,5, manteniéndose la temperatura por debajo de 80°C. Se agitó constantemente esta mezcla, durante aproximadamente quince minutos, y luego se calentó la mezcla a 80°C hasta que se observó la existencia de una solución uniforme de complejo.

25
30
Se enfrió luego la mezcla a temperatura ambiente y se añadió alcohol metílico en una cantidad igual en volumen a la cantidad de la mezcla. Esta adición hizo que precipitase el complejo, y la mezcla se centrifugó después a 25.000 rev. por min. (sometida a 13.000 g) para separar el precipitado. Se añadieron al precipitado 800 ml de metanol



405961

1 al 50%, y se mezclaron con el mismo para lavarlo. Esta mezcla se centrifugó como anteriormente. El precipitado se secó a 60°C, y se molió después para producir un tamaño de partícula deseado.

5 El producto contenía 42% de hierro y se recuperó en él un 90% del hierro utilizado en el procedimiento. El producto era soluble y formaba una solución acuosa que era estable a un pH comprendido dentro de los intervalos de 1 a 1,6 y de 5,7 a 14. Cuando se utilizan glucosas o maltosa en sustitución de la dextrina se obtienen los mismos resultados; en cambio, cuando se empleó fructosa en sustitución de la dextrina, no se obtuvo en absoluto un producto satisfactorio. Si se añade el álcali de una sola vez sin detenerse en un Ph ácido después de la precipitación del hidróxido férrico, el rendimiento y la calidad del producto son relativamente deficientes, aun cuando se producirá el complejo.

15 En los ensayos de un complejo dextrina-hierro producido de acuerdo con el procedimiento que ha descrito arriba, no se observó toxicidad alguna en 48 ratas en ninguno de los niveles de dosificación por vía oral ensayados. Se encontró que una cantidad tan grande como 2.800 mg de hierro/kg de peso corpóreo no producía manifestación tóxica alguna en las ocho ratas ensayadas a dicha concentración.

20 Para determinar la efectividad, se produjo un estado anémico en cerdos jóvenes por medio de sangrías repetidas. Se utilizaron cuatro cerdos como control proporcionándose a otros cuatro 50 mg/día de hierro mediante administración oral de sulfato ferroso, mientras que a otros cinco se proporcionaron 50 mg/día de hierro por administración oral del complejo dextrina-hierro producido de acuerdo con el proce-

25

30

- 7 -
405961



1 dimiento arriba descrito. Se hicieron periódicamente análisis de sangre para determinar los valores de hemoglobina y de volumen de glóbulos rojos aglomerados. Algunos de estos valores son:

5

	<u>0 días</u>	<u>6 días</u>	<u>14 días</u>
		<u>Hemoglobina</u>	
Control	7,9	8,5	8,6
FeSO ₄	8,3	11,8	13,4
Hierro-dextrina	8,5	11,1	12,5
		<u>Volúmen de Glóbulos Rojos Aglomerados</u>	
10 Control	31,5	32,0	34,3
FeSO ₄	31,5	41,7	44,2
Hierro-dextrina	32,6	41,2	42,4

15 A los 14 días de la iniciación del tratamiento, la totalidad de los animales comprendidos en el grupo de tratamiento se hallaban dentro del intervalo normal de valores en lo referente a hemoglobina y VGA, mientras que los del grupo de control sin tratar se hallaban todos ellos sensiblemente por debajo del intervalo normal de valores.

20 Para determinar la efectividad en el hombre, se llevó a cabo una comparación del sulfato ferroso con el complejo hierro-dextrina, utilizando sulfato ferroso marcado con ⁵⁵Fe y complejo hierro-dextrina marcado con ⁵⁹Fe. Se utilizaron para el estudio diez pacientes, a 7 de los cuales se les habían practicado flebotomías. Los diez pacientes se dividieron en dos grupos, habiendo en uno de los grupos un paciente al que no se había practicado flebotomía, mientras que en el otro grupo había dos de tales individuos. Se administraron a los dos grupos ambas medicaciones marcadas al

25

30 comienzo del estudio, seguidas por dosis sucesivas de sulfato

405961

18 AGO 1927



1
5
10
15
20
25
30

to ferroso y del compuesto hierro-dextrina en días alternados, administrándose a uno de los grupos el compuesto hierro-dextrina el segundo día, mientras que se administraba al otro grupo sulfato ferroso. Se continuó este procedimiento hasta que hubieron transcurrido nueve días, de tal manera que todos y cada uno de los pacientes habían recibido cinco dosis orales de cada compuesto (100 mg de hierro, 5 mc por dosis). No se acusó efecto secundario alguno en ninguno de los pacientes que intervinieron en el ensayo.

10 Dos semanas después del comienzo del ensayo, la relación de absorción media era de 1,26 (+ 0,17, -0,29). La relación de absorción se define como la relación del porcentaje de hierro procedente del compuesto hierro-dextrina incorporado en los glóbulos rojos al porcentaje de hierro procedente del sulfato ferroso incorporado en los glóbulos rojos de la sangre. Tres semanas después del comienzo del ensayo, la relación de absorción media era de 0,99 (+ 0,17, -0,29). Así pues, se ve que el hierro procedente del compuesto hierro-dextrina es al menos tan absorbible como el hierro del sulfato ferroso.

25 Todos los porcentajes indicados en las reivindicaciones y en la memoria descriptiva están expresados, a no ser que se indique otra cosa, en peso, no en volumen. Si bien se han descrito realizaciones particulares de la presente invención a fines de ilustración, debe entenderse que solamente se han mostrado las realizaciones preferidas.

En resumen la patente de invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:



REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación eficiente de un complejo terapéuticamente útil de hierro y dextrina, maltosa, o glucosa, que comprende:

5 a) mezclar con agua una sustancia sacárida seleccionada del grupo constituido por una dextrina de peso molecular bajo que tiene un equivalente de dextrosa mayor de 66, maltosa, y glucosa, y un compuesto de hierro férrico soluble en agua en una cantidad equivalente a entre 20 y 65 partes de hierro férrico por 100 partes de la sustancia sacárida;

10 b) añadir un álcali a la mezcla para llevar el pH a un valor comprendido entre 11 y 14, manteniendo la temperatura por debajo de 95°C;

c) agitar la mezcla alcalina para asegurar el mezclado y reacción completos;

15 d) calentar la mezcla alcalina a una temperatura comprendida entre 60°C y 95°C hasta que se forme una solución uniforme de complejo;

e) añadir a la mezcla alcalina una sustancia que no sea disolvente de dicha mezcla alcalina para precipitar el complejo sacárido-hierro;

f) separar el precipitado.

2. El procedimiento de la reivindicación 1 en el que el álcali se añade en dos partes, añadiéndose la primera -
25 parte hasta que la precipitación del hidróxido férrico sea completa pero el pH sea todavía ácido (inferior a pH 7) y añadiéndose la segunda parte, después de mezclar, hasta que el pH esté comprendido entre 11 y 14.

3. El procedimiento de la reivindicación 1 en el que la sustancia no disolvente es alcohol metílico.

Rey

405961



1

4. El procedimiento de la reivindicación 1 en el que el precipitado se lava y se seca subsiguientemente a su separación.

5

5. El procedimiento según la reivindicación 1 en el que el complejo precipitado se separa por centrifugación.

10

6. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION EFICIENTE DE UN COMPLEJO TERAPEUTICAMENTE UTIL DE HIERRO Y DEXTRINA, MALTOSA O GLUCOSA.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de diez páginas mecanografiadas.

15

Madrid, 18 de Agosto de 1.972

BERNARDO UNGRIA

p.p.

20

25

30