

407332

31 MAR 1975



P.- 52.122

LA 296-1

Spa

F.E. 14-5-75

Int. Cl.:	A61K//C08L

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de ASTRA LÄKEMEDEL AKTIEBOLAG

entidad sueca

con domicilio en Kvarnbergagatan 16, S-151 85
Södertälje, Suecia.

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA
COMPOSICION ACUOSA QUE CONTIENE HIERRO".
(Clase Internacional C08b, A61k)

Prioridad reivindicada: Suecia, 6 de Octubre de 1.971,
Nºs. 12613/71 y 12614/71

407332



P - 52.122

Campo del invento.

El presente invento se refiere a un preparado de hierro apropiado para inyección parenteral-intramuscular e intravenosa-, a un procedimiento para la producción del preparado de hierro, a compuestos intermedios útiles en la preparación del mismo, y a la utilización de los preparados inyectables de hierro en medicina humana y veterinaria.

Fundamento del invento.

En el tratamiento de estados de déficit de hierro en mamíferos incluyendo los hombres, el hierro puede ser administrado por vía oral con subsiguiente resorción por vía del tracto o canal alimenticio, o por vía parenteral por inyección intravenosa o intramuscular de una solución que contiene hierro. En dichas soluciones para administración parenteral el hierro debe estar presente como hierro férrico en una forma estabilizada con el fin de evitar la formación de gel y la precipitación, por ejemplo precipitación de hidrato férrico en el pH fisiológico. El hierro debe también estar presente en una forma tal que no tengan lugar reacciones secundarias tóxicas, bien sea de un tipo local bien sea de un tipo general, al inyectar en dosis que contengan al menos 100 mg de hierro. Soluciones de sales de hierro no pueden ser utilizadas para administración por vía parenteral principalmente debido a su toxicidad relativamente elevada.



407332

Anteriormente se han utilizado diferentes sustancias como agentes estabilizadores en preparados de hierro para administración parenteral. Con el fin de evitar la precipitación de hidrato férrico al efectuar la alcalinización de una solución acuosa de una sal férrica, se utilizó anteriormente una cierta clase de carbohidratos como agente estabilizador. Así, un preparado anteriormente utilizado para administración parenteral consistía esencialmente en una solución acuosa de un óxido de hierro sacarado. No obstante, con el fin de evitar precipitación de hidróxido férrico, el pH de este preparado de hierro debía ser alcalino, y la administración parenteral del preparado conducía con frecuencia a efectos secundarios indeseables.

Otros tipos de agentes estabilizadores hasta ahora utilizados en preparados de hierro para inyección intramuscular son dextrinas y dextranas. La utilización de dextrinas y dextranas hizo posible preparar soluciones para inyección con un pH fisiológico. Sin embargo, los preparados que contenían un complejo de dextrana de bajo peso molecular y hierro han probado proporcionar efectos secundarios indeseables tales como dolor local y descoloración de la piel que rodeaba al lugar de la inyección, véase Acta Medica Scandinavica Suppl. 342 T. Karlefors y A. Nordén "Studies on iron-dextran complex." (Estudios acerca de complejos de hierro-dextrana). La dextrina, un almidón degra-

407332



5 dado, contiene grupos reductores que pueden reducir algo de hierro férrico en el preparado de hierro a hierro ferroso. La presencia de hierro ferroso en los preparados es in deseable y constituye un factor limitativo que puede dar lugar a efectos secundarios al administrar en elevadas dosificaciones, a causa de su toxicidad.

10 Todavía otro tipo de agente estabilizador utilizado en la producción de preparados de hierro para administración por vía intramuscular es una combinación de sorbita, ácido cítrico y dextrina, véase la patente canadiense número 659.420. Se encontró que dicha combinación de sorbita, ácido cítrico y dextrina podría ser utilizada para estabilizar hierro férrico de manera que se obtuviese un complejo de hierro con un peso molecular medio de aproximadamente 15 5.000 mientras que los complejos de hierro-dextrana y de hierro-dextrina anteriormente utilizados tenían pesos moleculares medios superiores a 150.000. La toxicidad aguda, DL 50, al efectuar administración intraperitoneal a ratones de este complejo de hierro era de aproximadamente 20 mg por kg de peso corporal, la cual toxicidad, si bien mayor que la toxicidad de los preparados de hierro-dextrina y de hierro-dextrana, hacía posible la administración a seres humanos de dosificaciones no superiores a 200 mg de 25 hierro. El hierro en este preparado, vendido bajo el nombre comercial "Jectofer", está presente en la forma de par

407332



tículas de tamaño tan pequeño que son resorbidas rápidamente por vía tanto de los vasos linfáticos como de los vasos sanguíneos. El pequeño tamaño de las partículas y el peso molecular medio comparativamente bajo significan también, sin embargo, que aproximadamente 30% de la cantidad de hierro administrada es excrecionada por medio de los riñones. La parte restante del hierro administrado es utilizada en un grado muy elevado en la hematopoyesis. Así, si bien se evitaban mediante la utilización de "Jectofer" muchas desventajas que se experimentaban con hierro-dextrana y con hierro-dextrina, todavía quedaron algunas desventajas, a saber las pérdidas relativamente elevadas de hierro administrado a través de los riñones y la toxicidad aguda la cual, sin embargo, no limita la utilidad de "Jectofer" al efectuar la administración a seres humanos de dosis individuales que no contuviesen más de 200 mg de hierro y por lo tanto puede hacer necesario un gran número de inyecciones a un único paciente. La presencia de grupos reductores en la dextrina puede convertir parte del hierro férrico en hierro ferroso y puede ser la causa de efectos secundarios indeseables al efectuar la administración a los pacientes en dosis individuales muy elevadas.

Tal como se ha indicado arriba, los agentes estabilizadores hasta el momento utilizados en preparados de hierro para inyección por vía intramuscular contienen azú-

407332



cares o polímeros de azúcares, tales como dextrina o dextrina, que tienen un efecto estabilizador sobre un coloide férrico a pH neutro. Estos agentes estabilizadores anteriormente utilizados tienen en común el hecho de que pueden con-
5 tener grupos reductores que convierten en cierto grado hie-
rro férrico de la solución para inyección en hierro ferro-
so. El hierro ferroso es un componente indeseable en prepa-
rados de hierro para inyección intramuscular debido a su
toxicidad y puede causar efectos secundarios indeseables al
10 efectuar la administración de las soluciones a los pacien-
tes. La cantidad de hierro ferroso presente en la solución
para inyección puede constituir, debido a su toxicidad, un
factor limitativo de la dosis máxima de hierro que se pue-
de administrar al paciente en cada inyección.

15 El objeto principal de este invento es el de pro-
porcionar un preparado de hierro para administración intra-
muscular que como agente estabilizador contiene un nuevo
polímero, el cual

20 (i) tiene capacidad de estabilizar hierro férrico
a pH fisiológico,

(ii) causa una reducción insignificante de hie-
rro férrico a hierro ferroso en una solución para inyec-
ción;

25 (iii) tiene capacidad de producir un complejo con
hierro férrico, el cual complejo tiene baja toxicidad y des-

407332



1972

pués de inyección intramuscular es resorbido en un alto grado desde un depósito de liberación retardada intramuscular mientras que sólo una pequeña parte es excrecionada a través de los riñones;

5 (iiii) tiene capacidad de producir un complejo con hierro férrico el cual complejo tiene una toxicidad tal que una dosis mayor de 500 mg de hierro puede ser administrada sin graves efectos secundarios.

10 El nuevo preparado de hierro es bien resorbido y tiene una baja toxicidad que hace posible administraciones de dosis unitarias que contienen más de 500 mg de hierro sin graves efectos secundarios.

15 Aunque la utilización principal del nuevo polímero usado como agente estabilizador se encuentra en la producción de preparados de hierro para administración por vía intramuscular, otros campos de uso resultarán evidentes del texto que sigue y serán descritos en él. Así, el nuevo polímero tiene capacidad de formar complejos con iones de metales pesados tales como hierro, cobalto, níquel, aluminio, etc. Una propiedad especialmente valiosa del polímero del
20 invento es su capacidad de estabilizar hierro férrico a pH fisiológico, produciendo de este modo un complejo de hierro que tiene ventajosas propiedades terapéuticas y puede ser utilizado para inyección intramuscular o intravenosa a
25 mamíferos, incluyendo los hombres, que necesiten tal trata



1972

407332

miento.

Descripción detallada del invento.

El presente invento proporciona un preparado de hierro para inyecciones intramusculares e intravenosas que
5 contiene como agente estabilizador fisiológicamente inócuo, un polímero susceptible de ser hinchado en agua que es un producto de condensación de un ácido hidroxicarboxílico y un alcohol polivalente con un agente de polimerización seleccionado del grupo que consiste en alcoholes alifáticos halogenados transformables en epóxidos en solución alcalina y los epóxidos obtenidos de este modo. Los términos que
10 definen los reactivos se explican seguidamente.

La expresión "ácido hidroxicarboxílico" se pretende que signifique ácidos hidroxicarboxílicos alifáticos que contienen de 2 a 10 átomos de carbono; de 1 a 3 grupos carboxilo y de 1 a 9 grupos hidroxilo. Ejemplos de dichos ácidos hidroxicarboxílicos son: ácidos aldónicos, es decir los productos de oxidación inicial producidos a partir de aldosas y que tienen la fórmula general $\text{HOOC}-(\text{CHOH})_n-\text{CH}_2\text{OH}$
15 en donde n es un número entero de 0 a 8; ácidos sacáricos, es decir ácidos polihidroxidicarboxílicos que pueden ser representados por la fórmula general $\text{HOOC}-(\text{CHOH})_m-\text{COOH}$ en donde m es un número entero de 1 a 8; ácidos urónicos, que además de grupos carboxilo contienen también grupos aldehído
20 y que pueden ser representados por la fórmula general

407332



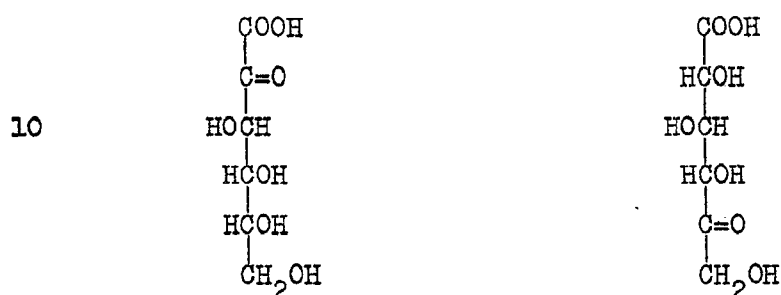
HCO-(CHOH)_p-COOH, en donde p es un número entero de 1 a 8, ambos inclusive; y ácidos cetoaldónicos, que además de grupos carboxilo contienen también grupos ceto. Ejemplos de ácidos aldónicos son: ácido eritrónico y ácido treónico, de
5 derivados de correspondientes tetrasas: ácido arabónico, ácido xilónico, ácido ribónico, ácido lixónico y ácido apiónico derivados de correspondientes pentosas; ácido glucónico, ácido mannónico, ácido gulónico, ácido idónico, ácido galactónico, ácido talónico, ácido altrónico y ácido alónico
10 derivados de correspondientes hexosas; ácido alfa-glucopentónico, ácido beta-glucopentónico, ácido alfa-mannopentónico, ácido beta-mannopentónico, ácido alfa-galaxopentónico, ácido beta-galaxopentónico, y ácido fructopentónico derivados de correspondientes heptosas; ácido alfa-glucoseptónico, ácido beta-glucoseptónico, ácido mannoseptónico y ácido galaxoseptónico derivados de correspondientes octosas; ácido alfa-glucoseptónico, ácido beta-glucoseptónico, ácido mannoseptónico y ácido galaxoseptónico derivados de correspondientes nonosas; y ácido alfa-glucoseptónico y ácido alfa-glucoseptónico derivados de correspondientes decosas. Ejemplos de ácidos sacáricos, o aldáricos son: ácido tartrónico, con la fórmula estructural
HOOC-CHOH-COOH; los ácidos tetráricos, ácido treárico y ácido eritrárico; los ácidos pentáricos, ácido xilárico, ácido ribárico y ácido arábico; los ácidos hexáricos, ácido
25 mannárico, ácido glucárico, ácido idárico, ácido talárico,



1972

407332

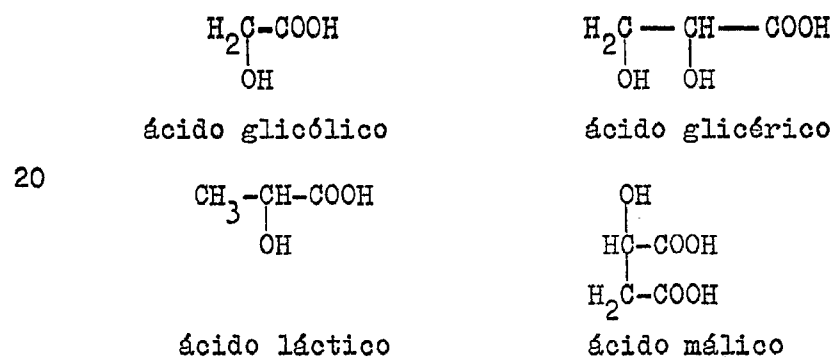
ácido alárico y ácido galactárico; y los ácidos heptáricos y octáricos tales como los ácidos obtenidos por oxidación del grupo aldehído en alfa-glucoheptosa, beta-glucoheptosa, mannoheptosa, alfa-galaheptosa y beta-galaheptosa. Ejemplos de ácidos urónicos son ácido glucurónico, ácido mannurónico, y ácido galacturónico. Ejemplos de ácidos cetoaldónicos son



ácido 2-cetoglucónico

ácido 5-cetoglucónico

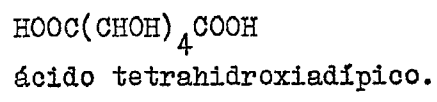
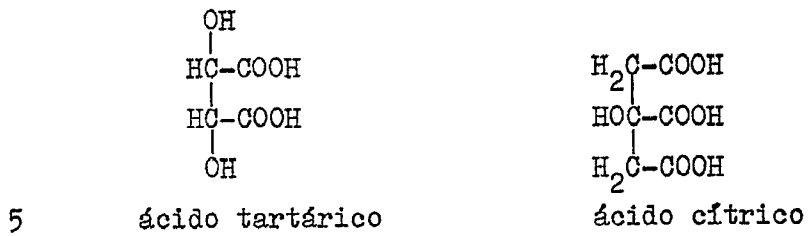
15 Todavía otros ejemplos más de ácidos hidroxicarboxílicos son



407332



1972



10 Muchos de los ácidos hidroxicarboxílicos arriba
citados aparecen en diversas configuraciones estéreas y en
forma racémica así como también en la forma de isómeros óp
15 ticos sustancialmente puros. La expresión "ácidos hidrox
icarboxílicos" se ha de interpretar como que incluye todos
dichos isómeros estéreos y ópticos así como mezclas de és
tos.

20 Los compuestos que se pretende que caigan dentro
de la expresión "alcoholes polivalentes" constituyen una am
plia clase de alcoholes alifáticos que contienen hasta 10
átomos de carbono y de 2 a 10 grupos hidroxilo alcohólicos.
Además de tales alcoholes que solamente contienen grupos no
25 eterificados, también pueden utilizarse como reactivo en el
procedimiento de polimerización alcoholes polivalentes que
están parcialmente eterificados. En dichos alcoholes eteri
ficados, uno o más, pero no todos, los grupos hidroxilo al
cohólicos pueden estar eterificados, por ejemplo con grupos

19.9.72

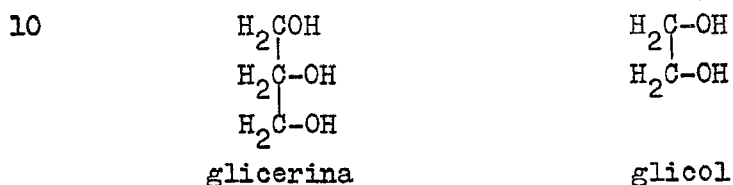
407332



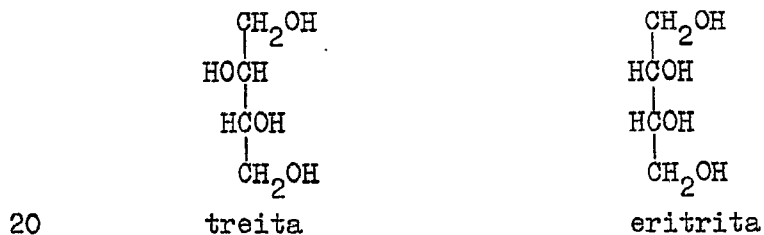
1972

alcohilo que contienen apropiadamente de 1 a 5 átomos de carbono, o con grupos hidroxialcohilo que contienen apropiadamente de 1 a 5 átomos de carbono en la parte alcohólica del grupo hidroxialcohilo. Un alcohol parcialmente esterificado apropiado es hidroxipropilsorbita.

Como ejemplos de alcoholes polivalentes que se pretende que caigan dentro del alcance de la expresión "alcoholes polivalentes" se dan glicerina y glicol con las fórmulas estructurales



las tetritas, es decir compuestos con las fórmulas estructurales

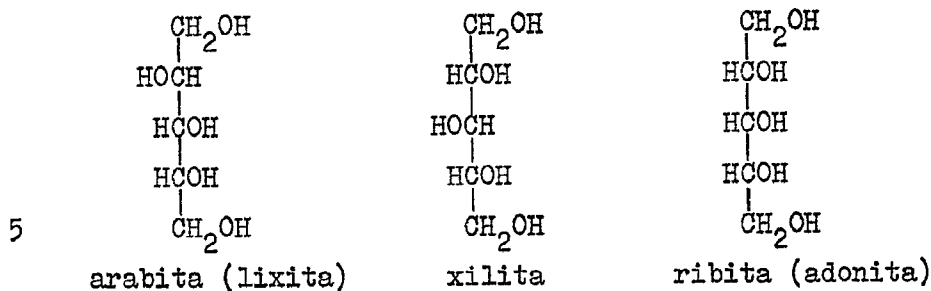


las pentitas, es decir compuestos con las fórmulas estructurales

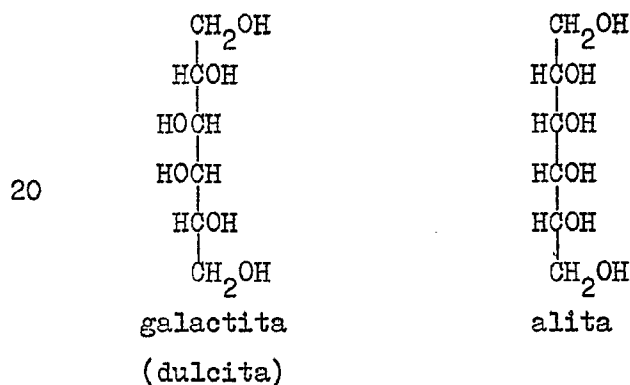
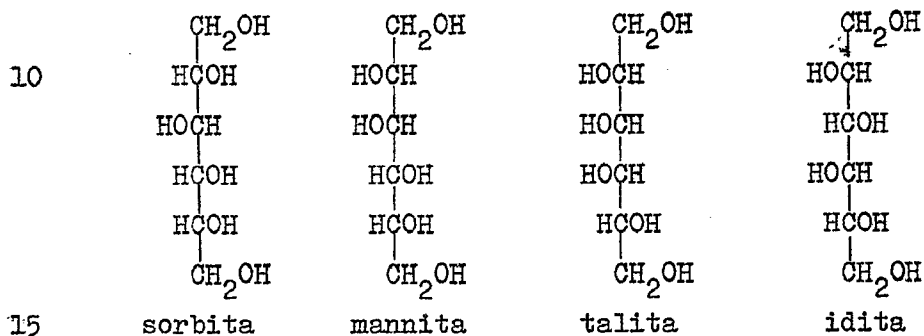
407332



OCT. 1972



las hexitas, es decir compuestos con las fórmulas estructurales

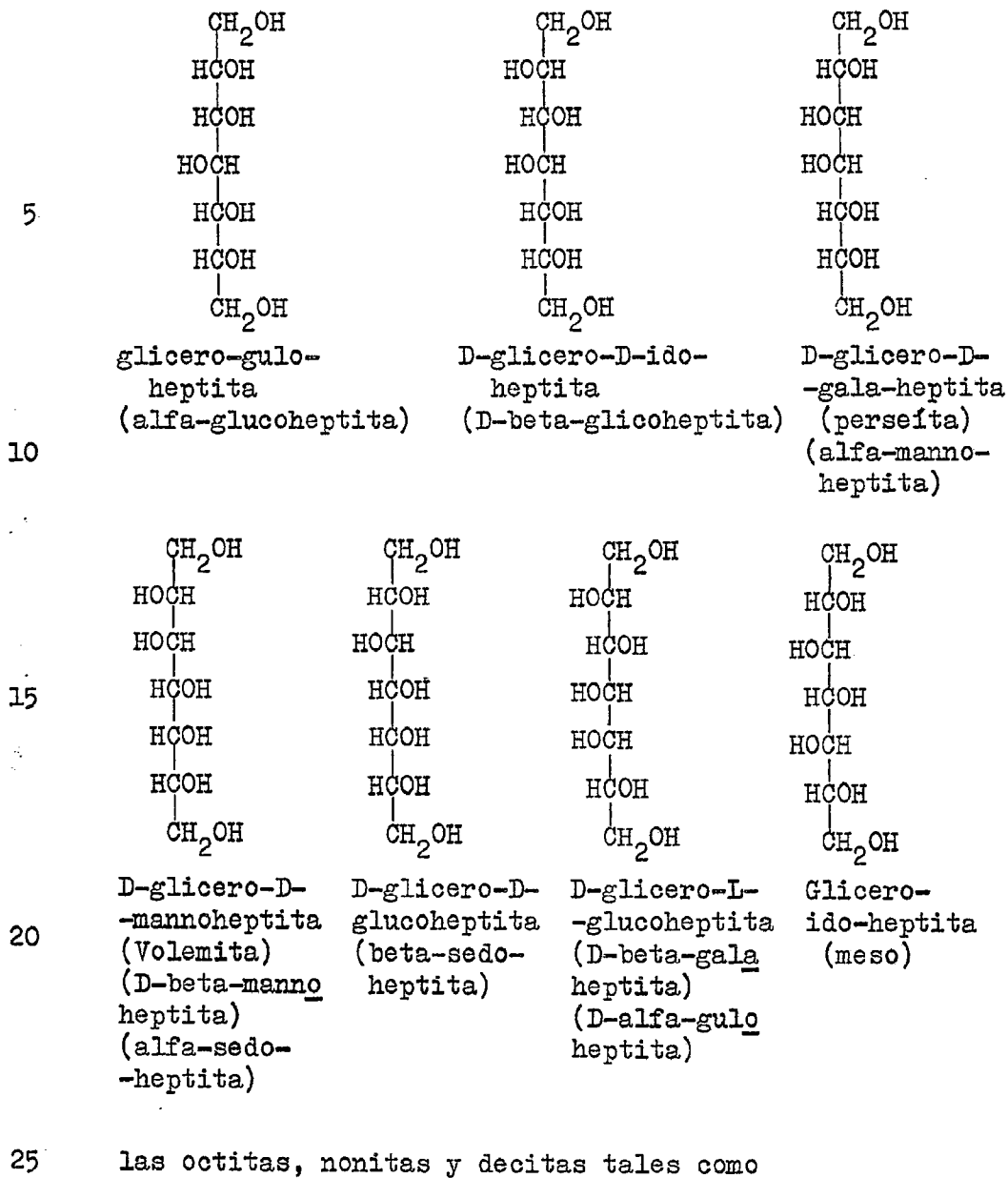


25 las heptitas tales como

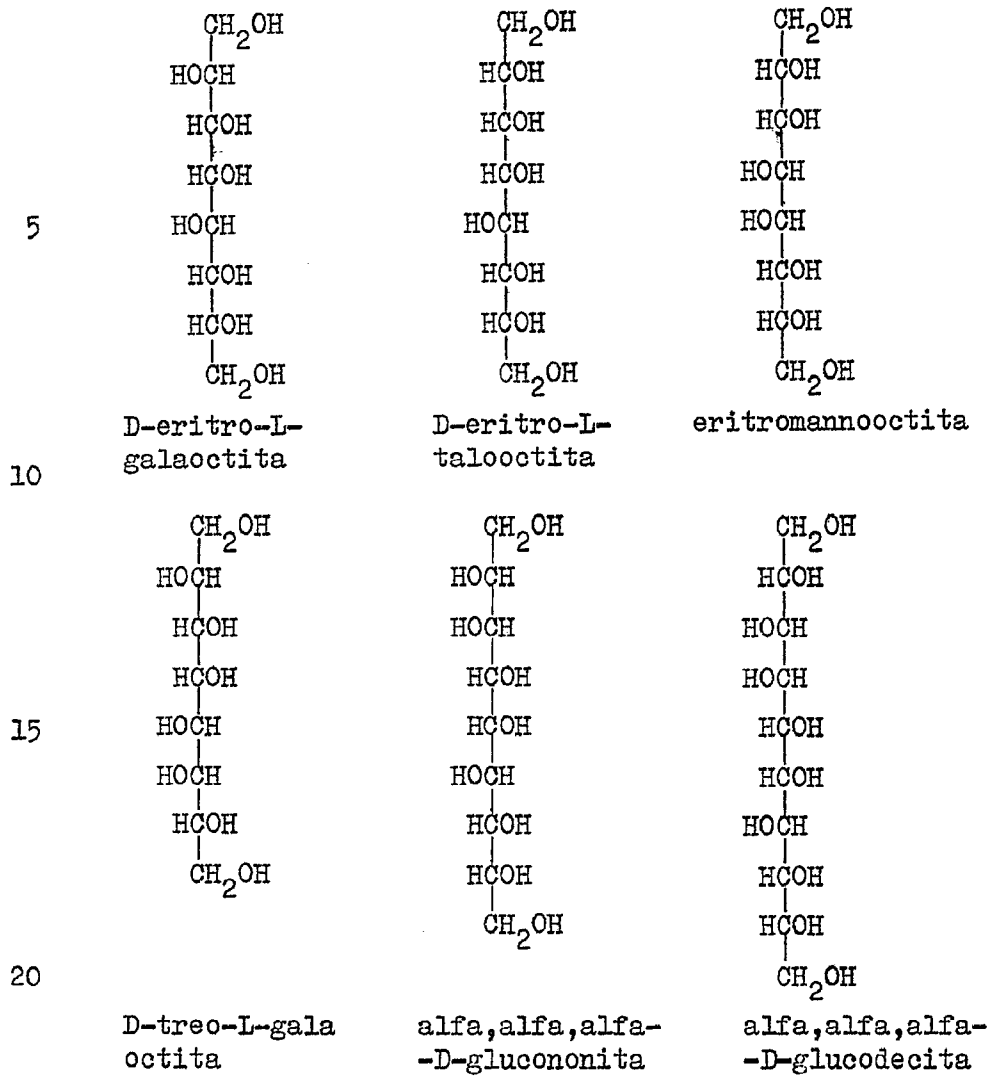
407332



1972



407332



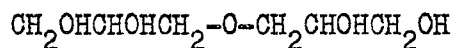
Ejemplos de otros compuestos que se pretende que estén incluidos en la expresión "alcoholes polivalentes" son poliglicerinas, es decir productos de condensación de

407332

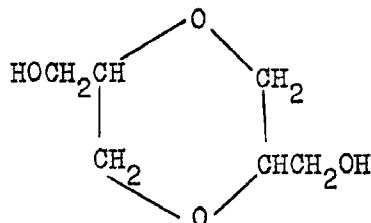


OCT. 1972

glicerina en los cuales moléculas de glicerina han sido condensadas con éteres de cadena abierta o cíclicos tales como



5 y



10

Todavía otros ejemplos de alcoholes polivalentes son las inositas o ciclohexanohexoles. Otro ejemplo más de una tetríta es pentaeritrita.

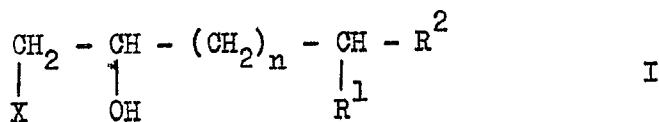
15 Muchos de los alcoholes polivalentes arriba citados aparecen en diversas configuraciones estéreas y en forma racémica así como también en la forma de isómeros ópticos. La expresión "alcohol polivalente" ha de ser interpretada como que incluye todos dichos isómeros estéreos y ópticos así como también mezclas de éstos.

20 Compuestos que se pretende que estén incluidos dentro del alcance de la expresión "alcoholes alifáticos halogenados transformables en epóxidos en solución alcalina" están ilustrados por la fórmula

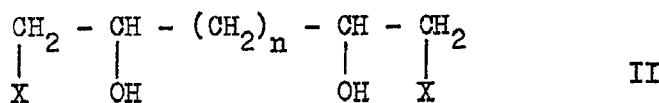
407332



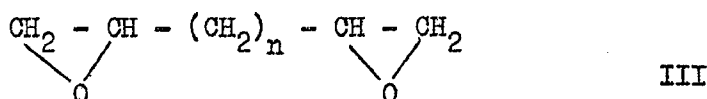
4072



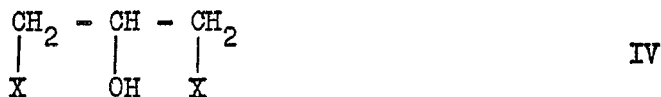
5 en la cual fórmula n es un número entero seleccionado de la clase que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4; X está seleccionado de la clase que consiste en Cl, Br e I, R¹ está seleccionado de la clase que consiste en OH, Cl, Br e I, y R² está seleccionado de la clase que consiste en H y, con la condición de que R¹ sea OH, el radical -CH₂-X, en donde X tiene
 10 los significados arriba especificados. La fórmula I incluye compuestos de la fórmula



15 en donde n y X tienen los significados arriba especificados, los cuales compuestos, en solución alcalina, son convertidos en un diepóxido de la fórmula



20 en donde n tiene los significados arriba especificados; así como también dihalohidrininas de la fórmula

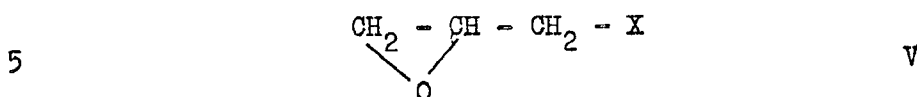


25

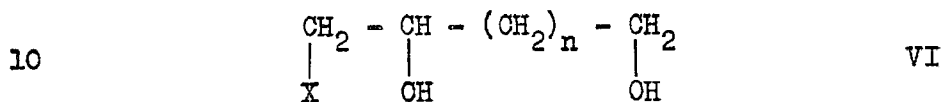
407332



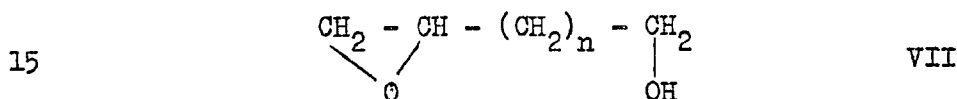
en donde X tiene los significados arriba especificados, los cuales compuestos en solución alcalina son convertidos en compuestos de la fórmula



en donde X tiene los significados arriba especificados; y compuestos de la fórmula



los cuales compuestos en solución alcalina son convertidos en compuestos de la fórmula



en la cual fórmula n tiene los significados arriba especificados.

20 Los epóxidos de las fórmulas III, V y VII son otros ejemplos ilustrativos de reactivos. Una característica común de agentes de polimerización de las fórmulas I-VII consiste en que contienen al menos dos grupos reactivos capaces de participar en la formación de enlaces éter. También se pueden utilizar ácidos epoxi-carboxílicos.

25 Ácidos hidroxicarboxílicos preferidos son ácido

407332



glucónico y ácido glucoheptónico. El ácido arabónico es otro ácido hidroxicarboxílico apropiado.

Alcoholes polivalentes preferidos son las hexitas y las heptitas. También son alcoholes polivalentes apropiados glicerina, poliglicerinas, las tetritas incluyendo pentaeritrita y las pentitas. De los agentes de polimerización se prefieren las epihalohidrinatas, particularmente la epiclorhidrina. La combinación preferida de reactivos utilizada para preparar el polímero es ácido glucónico, sorbita y epiclorhidrina.

Otras combinaciones apropiadas de reactivos son lactona de ácido glucónico, sorbita y epiclorhidrina; ácido arabónico, sorbita y epiclorhidrina; lactona de ácido glucónico, pentaeritrita y epiclorhidrina; glicerina, lactona de ácido glucónico, y epiclorhidrina; mannita, lactona de ácido glucónico, y epiclorhidrina; dulcita, lactona de ácido glucónico, y epiclorhidrina; e hidroxipropilsorbita, lactona de ácido glucónico, y epiclorhidrina.

El nuevo polímero utilizado en el presente invento es preparado haciendo reaccionar en un medio líquido:

a) al menos un componente de ácido hidroxicarboxílico seleccionado de la clase que consiste en ácidos hidroxicarboxílicos alifáticos que contienen 2 a 10 átomos de carbono; de 1 a 3 grupos carboxilo; y de 1 a 9 grupos hidroxilo; y sales y lactonas derivadas de éstos;

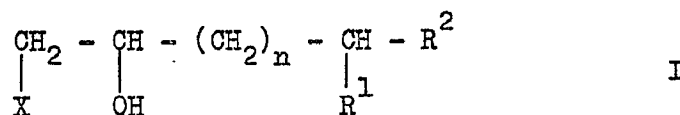
407332



b) al menos un alcohol polivalente seleccionado de la clase que consiste en alcoholes alifáticos que contienen de 2 a 10 átomos de carbono y de 2 a aproximadamente 10 grupos hidroxilo alcohólicos y derivados parcialmente eterificados con grupos alcohilo o hidroxialcohilo que
5 contienen de 1 a 5 átomos de carbono de dichos alcoholes; y

c) al menos un agente de polimerización seleccionado de la clase que consiste en los compuestos de la fórmula

10



y epóxidos y diepóxidos derivados de éstos, en la cual fórmula n es un número entero seleccionado del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4; X está seleccionado de la clase
15 que consiste en Cl, Br e I; R¹ está seleccionado de la clase que consiste en OH, Cl, Br, e I; y en donde R² está seleccionado de la clase que consiste en H y, con la condición de que R¹ sea OH, el radical -CH₂-X, en donde X tiene
20 los significados arriba especificados.

En una realización apropiada del invento, el nuevo polímero utilizado como agente estabilizador en la producción de preparados de hierro es preparado haciendo reaccionar en un medio líquido:

25

a) al menos un componente de ácido hidroxicarboxi

407332



lico seleccionado de la clase que consiste en ácido arabónico, ácido glucónico y ácido glucoheptónico, y sales y lactonas derivadas de éstos;

b) al menos un alcohol polivalente seleccionado de la clase que consiste en glicerina, poliglicerinas, tetritas, pentitas, hexitas y heptitas, derivados parcialmente esterificados con grupos alcoholilo que contienen de 1 a 5 átomos de carbono de dichos alcoholes polivalentes, y derivados parcialmente esterificados con grupos hidroxialcoholilo que contienen de 1 a 5 átomos de carbono de dichos alcoholes polivalentes;

y al menos un agente de polimerización c) tal como se define en la fórmula I anterior.

En calidad de álcali, en presencia del cual se lleva a cabo la polimerización, pueden utilizarse hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. El álcali puede ser utilizado bien sea en forma de una solución bien sea en estado sólido, por ejemplo en forma de tabletas. También pueden utilizarse, en calidad de álcalis, hidróxidos de metal alcalino-térreo tales como por ejemplo hidróxido de bario, pero éstos son generalmente menos útiles. El álcali preferido es hidróxido de sodio.

La utilización de una lactona del ácido hidroxicarboxílico como material de partida es equivalente a la utilización del ácido hidroxicarboxílico propiamente dicho,

407332



dado que la lactona en la solución alcalina en la que se lleva a cabo la polimerización es convertida en el ácido o en una sal de éste.

Las condiciones de reacción pueden ser hechas va
5) riar en un grado considerable con respecto a las proporcio
nes relativas del ácido hidroxicarboxílico, del alcohol po
livalente y del agente de polimerización. También se pue-
den hacer variar considerablemente la temperatura de reac-
ción y la manera en que los reactivos son puestos en con-
10) tacto conjuntamente. Como ejemplos de posibles variaciones
de las proporciones relativas de los reactivos puede men-
cionarse que por cada mol del alcohol polivalente se puede
utilizar de alrededor de 0,1 hasta alrededor de 1,0 moles
de ácido hidroxicarboxílico y de alrededor de 0,05 a alre-
15) dor de 5 moles de agente de polimerización. En la reali-
zación preferida del invento, es decir cuando se utiliza
ácido glucónico o una sal o una lactona derivada de éste,
sorbita y epiclorhidrina, se pueden utilizar ventajosamente,
por cada mol de sorbita, de alrededor de 0,2 a alrede-
20) dor de 1,0 moles de ácido glucónico o un derivado apropia-
do de éste, y de alrededor de 0,1 a alrededor de 4 moles
de epiclorhidrina.

Usualmente es ventajoso llevar a cabo la polime-
rización añadiendo el álcali y el agente de polimerización
25) de modo separado, en porciones, a una solución acuosa alca



1972

407332

lina del ácido hidroxicarboxílico y del alcohol polivalen-
te. Sin embargo, la adición del álcali y del agente de po-
limerización se puede llevar a cabo también de modo conti-
nuo a la solución alcalina de ácido hidroxicarboxílico y al
alcohol polivalente en el recipiente de reacción. La tempe-
ratura de reacción puede ser hecha variar dentro de amplios
límites pero es mantenida ventajosamente desde aproximada-
mente 20°C hasta el punto de ebullición de la mezcla de reac-
ción. La temperatura de reacción preferida es de aproxima-
damente 75°C a aproximadamente 85°C.

La cantidad de álcali que deberá estar presente
o se deberá añadir durante la reacción dependerá ampliamen-
te de la cantidad de agente de polimerización que se añade.
En la realización preferida del invento, es decir cuando se
polimerizan con epíclorhidrina sorbita y ácido glucónico o
una sal o una lactona derivada de éste, la cantidad total
de iones hidroxilo presentes durante la reacción es desde
aproximadamente 1,5 hasta aproximadamente 4,5 moles por mol
de sorbita. En esta realización preferida se utiliza hidró-
xido de sodio en calidad de álcali.

Tal como se ha indicado anteriormente, la reali-
zación preferida del presente invento se refiere a un polí-
mero formado haciendo reaccionar sorbita, epíclorhidrina y
ácido glucónico, o una sal o lactona derivada de ácido glu-
cónico, en solución acuosa alcalina. En un método de llevar

407332



1072

a cabo esta reacción, se prepara una solución de ácido glu-
cónico la correspondiente lactona, y sorbita en las canti-
dades relativas aproximadas de desde alrededor de 0,1 hasta
alrededor de 1,0, preferiblemente alrededor de 0,5 moles,
5 de ácido glucónico por mol de sorbita, y se la alcaliniza
por adición de hidróxido de sodio. A esta solución se aña-
de separadamente, en el curso de la reacción, epiclorhidri-
na e hidróxido de sodio en las cantidades relativas aproxi-
madas de desde alrededor de 0,1 hasta alrededor de 4, pre-
10 feriblemente alrededor de 2 moles de epiclorhidrina en re-
lación con la cantidad de sorbita. La temperatura de la mez-
cla de reacción es aumentada sucesivamente durante la reac-
ción hasta llegar a la temperatura deseada, desde aproxima-
damente 75°C hasta aproximadamente 85°C. Después de adición
15 de la epiclorhidrina y del hidróxido de sodio, la solución
de reacción es dejada reposar durante algún tiempo, después
de lo cual la temperatura es disminuida a aproximadamente
50°C y el pH de la mezcla de reacción es ajustado por adi-
ción de un ácido apropiado tal como HCl a un valor de des-
20 de aproximadamente 0,6 hasta aproximadamente 4, usualmente
a un valor en el margen de pH de 0,65 a 1,0.

El cloruro de sodio precipitado de este modo es
eliminado por filtración y desechado, y la mezcla de reac-
ción remanente es transformada en el preparado deseado. Es
25 ta transformación de la mezcla de reacción se lleva a cabo



407332

apropiadamente mediante repetidas operaciones de precipitación y nueva disolución del polímero obtenido. Se prefiere utilizar etanol como agente precipitante, pero también pueden utilizarse otros disolventes orgánicos tales como dioxano, metanol, cloroformo, acetona, n-propanol e iso-propanol. La adición de etanol da como resultado la formación de un sistema de dos fases, que en la fase acuosa contiene el producto de reacción deseado. La fase de etanol contiene entre otras cosas los productos de reacción de bajo peso molecular que no han sido precipitados. La fase acuosa que contiene el producto de reacción deseado es después de ello mezclada de nuevo con agua y etanol, y la fase acuosa resultante es recogida. Este método de purificación y fraccionamiento puede ser repetido varias veces, apropiadamente al menos cinco veces, después de lo cual el producto final es diluido con una cantidad apropiada de agua con el fin de obtenerse un producto que sea fácil de manipular.

En la reacción de polimerización del presente invento se obtiene una mezcla de productos de reacción con pesos moleculares que varían ampliamente. No es posible atribuir a los productos de reacción una estructura química precisa y unificada. La transformación del producto de reacción inmediato obtenido después de que está completo el proceso de polimerización significa también, tal como se ha indicado arriba, que es cambiada la distribución de

407332



1072

pesos moleculares del producto de reacción inmediato en el hecho de que son eliminados los componentes de bajo peso molecular. Por lo tanto, para caracterizar el producto se han utilizado los métodos que se describen seguidamente.

5 Los términos y métodos definidos y descritos seguidamente se encuentran también en los Ejemplos, en donde se caracteriza el producto de reacción particular en cada Ejemplo. La expresión "producto final" utilizada en lo que sigue designa el producto polímero obtenido después del método de
10 transformación incluyendo la adición opcional de agua que se ha mencionado anteriormente.

A. La pérdida de peso al secar se obtiene secando el producto final a aproximadamente 105°C hasta que se obtiene peso constante. La pérdida de peso está dada en porcentaje de peso calculado con relación al producto final.
15

B. El contenido de agua en el producto final es determinado por el método de Karl Fischer que se describe, entre otros lugares, en Pharmacopoeia Nordica, volumen 1, página 75. El contenido de agua está dado en porcentaje de peso calculado con relación al producto final.
20

C. El contenido de sodio (Na^+) en el producto final es determinado utilizando un espectrofotómetro de llama y está dado en porcentaje en peso calculado con relación al producto final en forma seca.

25 D. El contenido de iones cloruro (Cl^-) es deter-



5007-872

407332

minado por valoración potenciométrica y está dado en porcentaje en peso calculado con relación al producto final o con relación al producto final en forma seca. Las cantidades de Na^+ y de Cl^- que se dan indican la cantidad de sales presentes en el preparado polímero y no significan que se acumulan iones cloruro en el polímero.

E. El contenido de sustancia seca orgánica en el producto final es calculado como el peso del producto final excluyendo la pérdida de peso al secar y excluyendo el peso de Na^+ y Cl^- , y está dado en gramos o en porcentaje en peso calculado con relación al producto final.

F. Filtración en gel. La distribución de pesos moleculares del producto final es estimada por filtración en gel sobre Sephadex[®] G:15, G:25 o G:50. Una muestra que consiste en una cantidad de producto final correspondiente a alrededor de 100 mg de sustancia seca orgánica es disuelta en 4 ml de agua, es añadida a la columna de Sephadex[®] utilizada y es eluida con agua. El eluato es analizado en cuanto al contenido de sustancia seca orgánica midiendo la extinción a 700 m μ de una mezcla de 0,5 ml de eluato y 5 ml de una solución de 0,8 g de $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ en 10 ml de H_2O y 200 ml de H_2SO_4 concentrado. La extinción medida es corregida con relación a un patrón y es representada gráficamente en función del volumen de eluato. El diagrama obtenido es una medida de la distribución de pesos moleculares. El eluato

407332



es ensayado también en cuanto al contenido de Cl^- .

G. El contenido de grupos carboxílicos en la solución final es determinado.

5 H. La capacidad de formación de complejo de hierro del producto final puede ser determinada de la siguiente manera:

Se utilizaron las siguientes soluciones:

I	Agua destilada	225 ml
	Acido láctico	90 ml (1,20 moles)
10	Hidróxido de sodio	148 ml (0,90 moles)
	Polímero (sustancia seca orgánica)	202,5 g
	II Hidróxido de sodio	288 g (7,3 moles)
15	Agua destilada	1200 ml
	III Cloruro férrico hexahidratado $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	270 g (1,0 moles)
	Agua destilada	405 ml
20	IV Acido clorhídrico 6N	aproximadamente 150 ml
	V Agua destilada	aproximadamente 2,2 litros
	VI Etanol al 95,5% (porcentaje en volumen)	aproximadamente 14,8 litros

25 Se prepararon soluciones separadas del cloruro fé



1972

407332

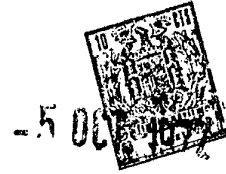
rrico, del hidróxido sódico y del polímero. El ácido lácti
co (90 ml), $\frac{2}{3}$ del volumen de agua (150 ml) y el hidróxi-
do de sodio (148 ml) fueron mezclados separadamente antes
de que se añadiese el polímero. El resto del agua (75 ml)
5 fue utilizado para enjuagar los recipientes y después de
esto fue añadido a la solución. La mezcla I así obtenida
fue calentada a 80°C con agitación. A la mezcla I se aña-
dieron alternativamente con vigorosa agitación 9 porciones
de 90 ml cada una de la solución de hidróxido de sodio
10 (II), en total 4,86 moles de NaOH, y 9 porciones de 60 ml
cada una de la solución de cloruro férrico (III), en to-
tal 1,0 moles. La adición se efectuó gota a gota durante 1
minuto para el hidróxido de sodio y gota a gota durante 2
minutos para la solución de cloruro férrico. Entre cada adi-
15 ción se dejó un intervalo de 2 minutos. 1 minuto después
de la adición final de solución de cloruro férrico se aña-
dieron 167 ml (0,98 moles) de hidróxido de sodio (II). La
temperatura de la mezcla de reacción fue mantenida después
de esto en 80°C durante 35 minutos, a continuación de lo
20 cual la mezcla fue enfriada a 25°C. Luego el volumen de la
mezcla de reacción fue ajustado a 2.250 ml utilizando agua
destilada, añadiéndose después de esto 5.100 ml de etanol
durante 15-30 minutos con vigorosa agitación. Después de
ello se continuó la agitación durante 10 minutos más. El
25 precipitado obtenido fue dejado sedimentar durante 30-60 mi

407332



nutos, después de lo cual se filtraron con succión las aguas
madres. El precipitado fue separado por filtración y lava-
do una vez con 900 ml de etanol diluido (2 volúmenes de eta-
nol + 1 volumen de agua destilada). Después de esto el pre-
cipitado fue disuelto añadiéndole, al tiempo que se agitaba,
a 1.350 ml de agua destilada calentada a 40°C. Después de la
adición del precipitado, la solución fue calentada a 80°C
en alrededor de 30 minutos. Luego la mezcla fue mantenida
a 80°C al tiempo que se agitaba durante 30 minutos más. La
solución fue después de ello enfriada a 25°C y neutraliza-
da utilizando ácido clorhídrico 6 N, añadido gota a gota
con vigorosa agitación durante 20-25 minutos hasta que el
pH de la mezcla era de 6,2. Usualmente fueron necesarios
140-150 ml de ácido clorhídrico. La mezcla de reacción fue
liberada de materia no disuelta, después de lo cual el vo-
lumen fue ajustado a 2.100 ml con agua destilada. Se llevó
a cabo una segunda precipitación añadiendo a la solución,
con agitación, 4.575 ml de etanol durante 15-20 minutos.
Se continuó la agitación durante 2 minutos más. El precipi-
tado fue dejado sedimentar durante la noche. Después de
ello las aguas madres fueron filtradas con succión y el só-
lido fue filtrado con succión y lavado tres veces utilizan-
do 900 ml de etanol diluido (etanol:agua 2:1) y tres veces
con etanol no diluido (900 ml) después de lo cual fue seca-
do en vacío a 40°C durante 4-5 horas o durante la noche.

40/332



Se determinaron los siguientes parámetros en el preparado de hierro seco:

1.- Rendimiento de preparado de hierro seco, medido en gramos.

5 2.- Rendimiento de hierro fijado en el complejo, calculado en porcentaje de la cantidad total de hierro férrico añadido durante la reacción.

10 3.- Contenido de hierro en el preparado de hierro seco, porcentaje en peso calculado con relación al preparado de hierro seco.

I. Resorción en conejo de una solución para inyección administrada por vía intramuscular preparada utilizando el preparado de hierro seco obtenido anteriormente en H.

15 La solución para inyección del preparado de hierro seco obtenido y descrito anteriormente en H fue preparada según el siguiente método. 125 ml de agua destilada fueron calentados a 80°C en un matraz de fondo redondo de tres bocas provisto de refrigerador, termómetro y agitador. El preparado de hierro seco obtenido tal como se describe anteriormente fue añadido en pequeñas porciones durante 15 minutos con vigorosa agitación. Se añadió preparado seco en cantidad correspondiente a 7,5 g de hierro. La solución así obtenida fue mantenida a 80°C durante 50 minutos, después de lo cual se enfrió a 25°C. Tras dilución con

20

25

407332



agua destilada hasta 150 ml la solución obtenida fue filtrada, cargada en ampollas de 10 ml y esterilizada a 120°C durante 20 minutos. La solución para inyección obtenida tenía un contenido total de hierro de alrededor de 50 mg/ml.

5. Los ensayos de resorción en conejos se llevaron a cabo del siguiente modo. La solución para inyección fue inyectada, en dosis de 20 mg de Fe por kg de peso corporal, profundamente en los músculos glúteos de conejos. Conejos albinos machos que pesaban 2 a 3 kg fueron utilizados de modo conveniente. Los animales fueron sacrificados a diferentes intervalos de tiempo después de inyección y los músculos glúteos fueron diseccionados de las patas. La musculatura y la piel alrededor del lugar de inyección fueron oxidados en húmedo con ácido sulfúrico y con ácido nítrico, y se determinó luego el contenido de hierro mediante un método de tiocianato colorimétrico. Se encontró que el hierro era resorbido con mucha rapidez. En la mayor parte de los casos, más de 60% del hierro administrado había sido resorbido después de 24 horas; más de 85% del hierro había sido resorbido después de 7 días; y más de 90% del hierro había sido resorbido después de 14 días. Se encontró también que la cantidad de hierro que había sido excrecionado después de 24 horas era la mayor parte de las veces menor de 15%. Por lo tanto, es evidente que los preparados de hierro para inyecciones intramusculares, producidos uti

10

15

20

25

407332



1972

lizando el polímero del presente invento en calidad de agente estabilizador, pueden ser comparados favorablemente con los preparados de hierro administrables por vía intramuscular actualmente existentes y vendidos comercialmente.

5 Se puede obtener la conclusión, a partir de los resultados de la filtración en gel sobre Sephadex[®] G:15, G:25 y G:50, que el peso molecular medio del polímero en la forma denominada "producto final" se encuentra en el margen de 700 a aproximadamente 5.000. Se ha establecido también que polímeros que de acuerdo con ensayos de filtración
10 en gel tienen un peso molecular medio dentro del margen de aproximadamente 1.500 a aproximadamente 5.000 proporcionan complejos de hierro que en la forma de solución para inyección dan una respuesta particularmente ventajosa con respecto a la resorción y a la excreción cuando son ensayados
15 en conejos.

J. La viscosidad intrínseca del polímero se encontró en muchos casos que estaba dentro del margen de aproximadamente 0,020 hasta aproximadamente 0,080 dl/g.

20 En los dibujos anejos, las figuras 1, 2, y 3 muestran los resultados de la filtración en gel sobre Sephadex[®] G:15 de polímeros de acuerdo con el invento. Se considera que G:15 separa componentes que tienen un peso molecular hasta de alrededor de 1.500. En la figura 1 se vé que la
25 mayor parte del polímero, representada por el pico a aproxi-

407332



madamente 80-90 ml de eluyente, no está absorbida en el gel que es eluido con las primeras porciones de eluyente que se recogen. La figura 2 representa la distribución de pesos moleculares de un polímero que tiene una mayor proporción de componentes que son retardados por el gel y por lo tanto se les puede atribuir pesos moleculares por debajo de alrededor de 1.500. El componente en el polímero representado en la figura 3 es en una gran proporción absorbido sobre el gel. El pico a aproximadamente 130 ml de eluyente indica que el peso molecular medio del polímero ensayado está bien por debajo de 1.500.

En las figuras 1, 2 y 3 se han representado gráficamente también los contenidos de Cl^- en el eluyente.

La figura 4 da los resultados de la filtración en gel sobre "Sepharose" 6B de "Jectofer" y de un preparado de hierro del presente invento.

La cantidad de grupos carboxílicos en el polímero utilizado como agente estabilizador en este invento se encuentra generalmente entre aproximadamente 0,2 y aproximadamente 1,5 miliequivalentes calculado por gramo de sustancia seca orgánica, determinado tal como se describe en E anteriormente.

La polimerización se puede llevar a cabo en un medio que es inerte con respecto a las soluciones de reactivos. Ejemplos de dichos medios inertes son benceno y tre

19.9.72

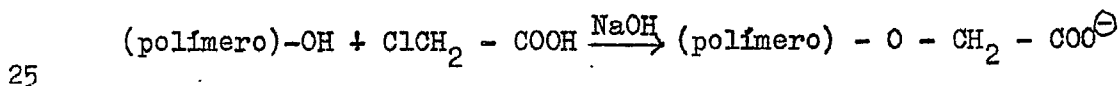


407332

mentina mineral. Sin embargo, la solución acuosa es el medio preferido.

5 En una modificación del procedimiento para preparar el polímero utilizado como agente estabilizador se utiliza un método de tres etapas, que se describe seguidamente con ácido glucónico, sorbita y epíclorhidrina como ejemplos, respectivamente, de ácidos hidroxicarboxílicos, alcoholes polivalentes y agentes de polimerización. En la primera etapa, se preparan monoéteres de epíclorhidrina y ácido glucónico en solución ácida utilizando ácido sulfúrico como catalizador. En una segunda etapa, se polimerizan epíclorhidrina y sorbita en solución alcalina. En la tercera etapa, los monoéteres obtenidos en la etapa 1 son hechos reaccionar en solución alcalina con el polímero obtenido en la etapa 2, después de lo cual el producto de reacción es tratado de manera similar a como se describe anteriormente.

20 El contenido de grupos carboxílico en el polímero del presente invento puede ser aumentado haciendo reaccionar el polímero en solución alcalina con ácido monocloroacético. Los grupos hidroxilo del polímero reaccionan con el ácido monocloroacético formándose enlaces éter de acuerdo con el esquema de reacción



407332



En esta reacción se utilizan comúnmente soluciones muy viscosas y la reacción se puede llevar a cabo en un medio que sea inerte con respecto a las soluciones de reactivos, tal como benceno.

5 En un método alternativo de cuatro etapas para preparar el nuevo polímero que se utiliza como agente estabilizador para hierro férrico de acuerdo con el presente invento, se hacen reaccionar un alcohol polivalente y un agente de polimerización tal como se definen anteriormente, 10 y sacarosa. Las condiciones de reacción son esencialmente las mismas que se describen arriba para la polimerización de ácido hidroxicarboxílico, un alcohol polivalente y un agente de polimerización. Así, las condiciones de reacción pueden ser hechas variar en un grado considerable con respecto a las proporciones relativas de la sacarosa, del alcohol polivalente y del agente de polimerización. También, 15 se pueden hacer variar considerablemente la temperatura de reacción y la manera en que los reactivos son puestos en contacto entre sí. Como ejemplos de posibles variaciones de las proporciones relativas de los reactivos se puede mencionar que por cada mol del alcohol polivalente pueden usarse desde alrededor de 0,1 hasta alrededor de 1,0 moles de 20 sacarosa y desde alrededor de 0,05 hasta alrededor de 5 moles de agente de polimerización. La temperatura de reacción puede ser hecha variar dentro de amplios límites pero es 25

407332



-50

mantenida ventajosamente entre aproximadamente 20°C y el punto de ebullición de la mezcla de reacción. La temperatura de reacción preferida es desde aproximadamente 75°C hasta aproximadamente 85°C. La cantidad de álcali que deberá estar presente o se deberá añadir durante la reacción dependerá en amplio grado de la cantidad de agente de polimerización que se añade. Usualmente, la cantidad total de iones hidroxilo presentes durante la reacción es desde aproximadamente 1,5 hasta aproximadamente 4,5 moles por mol de alcohol polivalente. Apropriadamente se utiliza hidróxido de sodio en calidad de álcali. El polímero así obtenido contiene grupos aldehído y ceto "protegidos" que proceden de la sacarosa (la sacarosa no reduce la solución de Fehling). Estos grupos aldehído y ceto son llevados después de ello, en una segunda etapa de reacción, a un estado reactivo mediante adición de ácido. La hidrólisis tiene probablemente sólo un efecto limitado sobre los enlaces éter que conectan los monómeros en la estructura polímera, y la estructura principal del polímero es por lo tanto dejada probablemente intacta después de esta acidificación. En la tercera etapa de reacción, el polímero que contiene los grupos aldehído y ceto activados es hecho reaccionar con iones cianuro, con lo cual los iones cianuro reaccionan por adición con los grupos carbonilo en el polímero, formándose un compuesto de cianhidrina. En la cuarta etapa de reacción, el com-

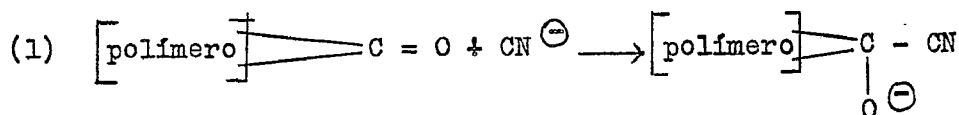


407332

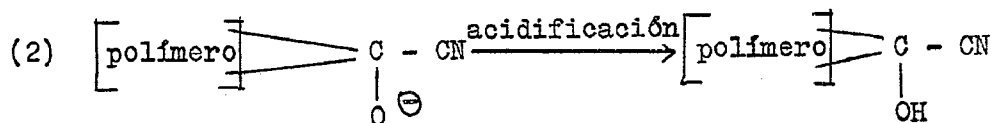
5 puesto de cianhidrina es hidrolizado, con lo cual los grupos ciano son convertidos en grupos carboxilo. Utilizando este método de cuatro etapas, se puede preparar un polímero que contiene la cantidad prescrita de grupos carboxilo sin utilizar ningún ácido hidroxicarboxílico como material de partida.

Esquemáticamente, las últimas tres etapas de reacción pueden ser ilustradas por los siguientes esquemas de reacción:

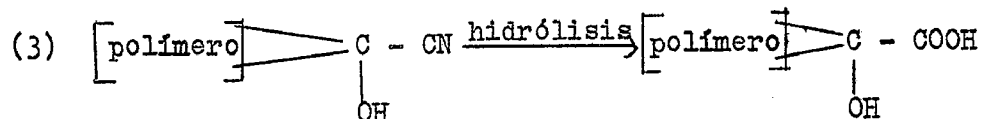
10



15



20



25

La reacción entre el polímero que contiene carbonilo y cianuro (ecuación 1) será discutida ahora con cierto detalle. La reacción se lleva a cabo preferiblemente utili



407332

zando un cianuro de metal alcalino tal como KCN o NaCN, pero también se puede llevar a cabo utilizando cianuro de hidrógeno y amoníaco. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo en solución acuosa, pero también se puede realizar en disolventes orgánicos altamente polares tales como piridina o dimetilformamida. La reacción con el ión cianuro se lleva a cabo apropiadamente a un pH de 7 a 11, preferiblemente a un pH de aproximadamente 9. La temperatura de reacción puede ser hecha variar, pero usualmente es adecuada una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20°C a aproximadamente 50°C. La velocidad de reacción aumenta con la temperatura, pero a temperaturas por encima de alrededor de 50°C el reactivo de cianuro puede resultar hidrolizado.

Cuando la reacción (2) anterior está sustancialmente completa, el producto de reacción obtenido es hidrolizado. La hidrólisis se lleva a cabo preferiblemente calentando la solución de reacción a una temperatura desde aproximadamente 90°C hasta aproximadamente 100°C. La hidrólisis es facilitada haciendo borbotear un medio gaseoso tal como aire o nitrógeno a través de la solución con el fin de eliminar el amoníaco que se forma durante la hidrólisis.

No es necesario aislar el producto de cianhidrina antes de la hidrólisis. El producto de reacción obtenido en la ecuación (1) anterior puede ser hidrolizado directamente. No obstante, si se desea, la hidrólisis puede ser

407332



facilitada eliminando, por ejemplo mediante intercambio de iones, cualquier exceso de iones cianuro antes de la hidrólisis.

5 El producto de reacción obtenido por hidrólisis puede ser utilizado directamente para la preparación del complejo de hierro.

10 La toxicidad intraperitoneal aguda en ratones del polímero del presente invento se ha encontrado que es de aproximadamente 15 g de sustancia seca orgánica por kg de peso corporal. Por consiguiente, el polímero es prácticamente no tóxico.

El polímero del presente invento es una nueva com posición de materia que

- 15 a) es soluble o hinchable en agua;
- b) es fisiológicamente inócua;
- c) tiene capacidad de reaccionar con cationes me tállicos polivalentes tales como Fe^{3+} , Al^{3+} , Cr^{3+} , Sb^{3+} , Bi^{3+} , Zr^{4+} , Sn^{4+} , Ti^{4+} , Bi^{2+} y Ca^{2+} , o mezclas de éstos, con formación de un complejo entre el polímero y el catión
- 20 metálico;
- d) tiene capacidad de estabilizar hierro férrico en soluciones acuosas proyectadas para inyección por vía intramuscular o intravenosa a mamíferos, incluyendo los hom bres.

25 La realización preferida del invento, es decir el

407332



polímero formado por ácido glucónico o una sal o una lacto-
na del mismo, sorbita y epiclorhidrina, además de ello,

5 e) contiene de aproximadamente 0,2 a aproximada-
mente 1,5 miliequivalentes de grupos carboxilo por gramo de
sustancia seca orgánica;

f) tiene un peso molecular medio, estimado por
filtración en gel, dentro del margen de aproximadamente 700
a aproximadamente 5.000:

10 El polímero del presente invento es particular-
mente valioso y útil como agente estabilizador para prepa-
rados de hierro proyectados para inyección intramuscular.
La utilización del polímero como tal agente estabilizador
es un aspecto importante del presente invento. Ejemplos de
otros campos en donde se puede utilizar el polímero son:

15 a) utilización como agente regulador de la visco-
sidad en alimentos, productos farmacéuticos, herbicidas y
preparados similares, o en agentes de lavado;

b) utilización como sustitutivo del plasma san-
guíneo;

20 c) utilización como sustancia de vehículo o so-
porte para sustancias biológicamente activas tales como
enzimas;

d) utilización de un complejo de ión metálico y
polímero como material mejorador de la tierra;

25 e) utilización como pegamento o cola líquida;

407332



1972

f) utilización como material de partida en la preparación de materiales plásticos;

g) utilización como agente inhibidor de la precipitación - o floculación - en la producción de cerveza;

5 h) utilización como aditivo a electrolitos;

i) utilización como agente desintoxicante;

j) en combinación con sustancias apropiadas tales como Ba^{2+} , utilización como agente de contraste de rayos X.

10 Los preparados de hierro para inyección intramuscular en los que se utiliza el polímero del presente invento como agente estabilizador son un aspecto más de este invento. Una composición seca que contiene hierro que puede ser transformada en un preparado apropiado para inyección intramuscular en medicina humana y veterinaria se prepara
15 haciendo reaccionar en solución acuosa alcalina

a) al menos una sal férrica, soluble en agua, y

b) un polímero hinchable en agua, fisiológicamen
20 inocuo, formado tal como se describe anteriormente en esta memoria descriptiva y capaz de formar complejos con hierro férrico a pH alcalino, después de lo cual el complejo que
25 contiene hierro es precipitado, y el precipitado es purifi
cado y secado. La reacción entre la sal férrica y el polí
mero se lleva a cabo a un pH tal que al final de la reac
ción ha sido llevado a un valor de aproximadamente 10 a 14
mediante adición de álcali.

407332



El invento incluye también composiciones líquidas que contienen hierro que comprenden una solución acuosa de la composición seca que contiene hierro obtenida tal como se describe anteriormente. Las composiciones son fácilmente solubles a valores de pH fisiológicos y son suficientemente estables para que las soluciones sean esterilizadas mediante tratamiento en autoclave.

El hierro debe estar en la forma trivalente dado que los compuestos ferrosos no proporcionan la deseada estabilidad. Compuestos férricos apropiados incluyen cloruro férrico, que es el preferido, nitrato, sulfato y acetato férrico, y sales dobles, tales como por ejemplo sulfato férrico - amónico.

Las composiciones secas pueden contener de aproximadamente 5 a aproximadamente 40%, especialmente 20-36%, en peso, de hierro y las soluciones inyectables pueden contener de aproximadamente 5 a aproximadamente 100 mg de hierro por ml, especialmente alrededor de 50 mg de hierro por ml. Generalmente es deseable que la concentración de hierro en la solución para inyección sea lo más elevada que sea posible, con el fin de que pueda ser pequeño el volumen inyectado. No obstante, en ciertos casos, preparados menos concentrados pueden ser más apropiados.

El polímero utilizado como agente estabilizador en los preparados de hierro es formado preferiblemente ha



-5 OCT 1972

407332

ciendo reaccionar, de la manera descrita en algún lugar de esta memoria descriptiva, al menos un ácido hidroxicarboxílico seleccionado del grupo que consiste en ácido arabónico, ácido glucónico y ácido glucoheptónico y sales y lactonas derivadas de éstos; al menos un alcohol polivalente seleccionado del grupo que consiste en glicerina, poliglicerinas, tetritas, pentitas, hexitas, y heptitas, y los derivados de dichos alcoholes que están parcialmente eterificados con grupos alcohilo que contienen de 1 a 5 átomos de carbono o parcialmente eterificados con grupos hidroxialcohilo que contienen de 1 a 5 átomos de carbono; y al menos un agente de polimerización tal como se define anteriormente en la fórmula I. El polímero preferido está formado por ácido glucónico, sorbita y epiclórhidrina, tal como se ha descrito anteriormente.

El preparado seco de hierro es producido haciendo reaccionar en solución acuosa un polímero, preparado tal como se describe anteriormente, con un compuesto férrico soluble en agua, preferiblemente cloruro férrico, después de lo cual el complejo que contiene hierro, obtenido de este modo, es precipitado, y el precipitado es purificado y, si se desea, secado. El pH en la mezcla de reacción es ajustado de manera que al final de la reacción ha sido llevado a un valor de aproximadamente 10 a aproximadamente 14. La cantidad de polímero utilizado en la reacción puede estar



-5 OCT 1972

407332

dentro del margen de aproximadamente 1 a aproximadamente 15 g, de modo apropiado de alrededor de 3 a alrededor de 6 g, calculado como producto seco, por gramo de hierro, dependiendo del polímero particular que se utiliza. La temperatura de reacción se encuentra apropiadamente en el margen de alrededor de 0°C a alrededor de 100°C, dependiendo de la realización particular que se utiliza. En la primera realización que se describe seguidamente, la temperatura es preferiblemente de alrededor de 80°C. El pH de la mezcla de reacción ácida es aumentado sucesivamente durante la reacción hasta un valor de aproximadamente 10-14. Como álcali puede utilizarse ventajosamente hidróxido de sodio. La precipitación del complejo de hierro desde la solución de reacción se efectúa utilizando un no disolvente para el complejo. Apropiadamente, se utiliza etanol. Si la solución del complejo de hierro ha de ser utilizada directamente, el complejo no es precipitado después de la disolución final.

Además de compuestos férricos fácilmente solubles en agua también pueden utilizarse compuestos férricos que sean ligeramente o muy ligeramente solubles en agua, por ejemplo hidróxido férrico recientemente preparado, carbonato férrico y lactato férrico.

Para la purificación del precipitado, la nueva disolución se lleva a cabo convenientemente añadiendo el

407332

-5 OCT 1972



precipitado a agua destilada a una temperatura de alrededor de 40°C. Subsiguientemente la temperatura es aumentada a aproximadamente 80°C, y mantenida en este valor durante al gún tiempo. Después de ello la solución es enfriada a la

5 temperatura ambiente y el pH es ajustado desde aproximadamente 5,5 hasta aproximadamente 10, preferiblemente desde aproximadamente 6 hasta aproximadamente 8, con un ácido apropiado, tal como HCl.

En una realización del procedimiento para producir el preparado seco de hierro, se prepara una solución

10 acuosa alcalina del polímero y, opcionalmente, ácido láctico. El ácido láctico puede ser añadido en una cantidad desde 0 hasta aproximadamente 10 g por gramo de hierro. Después de ello, la mezcla es calentada a alrededor de 80°C

15 y se añaden intercambiabilmente porciones del compuesto férrico en solución acuosa y porciones de álcali en solución acuosa. De este modo el pH de la mezcla de reacción es mantenido de modo apropiado en el margen alcalino. El polímero es añadido en una cantidad que corresponde a desde alrededor

20 de 1 hasta alrededor de 15 g, calculado como sustancia seca, por gramo de hierro. Preferiblemente se utilizan desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 6 g de polímero, calculado como producto seco, por gramo de hierro. Después de ello la mezcla de reacción puede ser dejada reposar durante algún tiempo y luego enfriada a la temperatura

25

407332



1972

5 ra ambiente. El complejo de hierro formado es después de
ello precipitado utilizando un no disolvente para el com-
plejo, apropiadamente etanol. El precipitado formado es se
parado y purificado por repetidas operaciones de disolu-
ción en agua, precipitación y lavado, y finalmente es seca
do.

10 En otra forma de realización del procedimiento
para producir el preparado seco de hierro, se prepara una
primera solución acuosa que contiene el polímero y la can-
tidad total de la sal férrica que se ha de utilizar. Por
15 gramo de hierro se utilizan en dicha primera solución acuo-
sa desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 15 g de
polímero. La proporción preferida es desde aproximadamente
3 hasta aproximadamente 6 g de polímero por gramo de hie-
20 rro. A la solución ácida así obtenida, a la que de modo
apropiado no se ha añadido ácido láctico, se añade sucesi-
vamente álcali a una temperatura apropiada en el margen de
desde aproximadamente 0°C hasta aproximadamente 60°C. Cuan-
do se ha añadido la totalidad del álcali, la temperatura
25 de la mezcla de reacción es aumentada a alrededor de 80°C,
mantenida en este valor durante algún tiempo y subsiguien-
temente disminuida a alrededor de 25°C. El complejo de hie-
rro formado es transformado después de esto por precipita-
ción y nueva disolución tal como se ha descrito anterior-
mente, con la excepción de que apropiadamente se añade en



407332

5 OCT. 1972

5 cada operación de nueva disolución algo de polímero adicional en solución acuosa alcalina. Por ejemplo, si se llevan a cabo dos precipitaciones y nuevas disoluciones, en cada nueva disolución se puede añadir aproximadamente una cuarta parte de la cantidad de polímero inicialmente añadido.

10 Cuando se prepara una solución para inyección del preparado de hierro seco, el preparado de hierro seco es disuelto en agua y esterilizado mediante tratamiento en autoclave. El preparado seco de hierro es añadido en porciones, mientras se agita, a agua destilada con una temperatura de aproximadamente 80°C. Cuando se ha añadido la totalidad de la composición seca de hierro, la temperatura es mantenida a 80°C durante algún tiempo adicional, por ejemplo alrededor de 50 minutos, después de lo cual la solución es
15 enfriada a alrededor de 25°C, opcionalmente diluida con agua destilada, filtrada y cargada en frascos que son tratados en autoclave a aproximadamente 120°C durante aproximadamente 20 minutos. Un preparado típico así obtenido contiene alrededor de 50 mg de hierro por ml.

20 Tal como resulta evidente de los siguientes Ejemplos, los preparados de hierro en forma de soluciones esterilizadas para inyección son bien resorbidos cuando son ensayados en conejos, mientras que al mismo tiempo la excreción de hierro es baja, frecuentemente menor de 15% 24 horas después de la administración. Se ha encontrado que la
25



5 OCT. 1972

407332

toxicidad intraperitoneal aguda en ratones de los prepara-
dos inyectables de hierro se encuentra dentro del margen
de 300 a 500 mg por kg de peso corporal. La toxicidad in-
traperitoneal aguda en ratones de Jectofer[®] ensayada con
5 la misma especie de ratones es de aproximadamente 50 mg por
kg de peso corporal. La baja toxicidad de los preparados
de hierro de acuerdo con el presente invento, en combina-
ción con su elevada resorción y baja excreción hace posi-
ble administrarlos en unidades de dosificación que contie-
10 nen más de 500 mg de hierro. Dos de dichas dosificaciones
pueden ser administradas a cada paciente de una sola vez.

El invento es ilustrado adicionalmente por los
siguientes ejemplos no limitativos.

15 Ejemplo 1. Preparación de polímero U:II 7-69 a
partir de lactona de ácido glucónico,
sorbita y epiclорhidrina

A un matraz de 5 litros provisto de agitador, re-
cipiente de carga, refrigerador y termómetro se añadieron
15 150 ml de agua desionizada,
60 g de NaOH,
150 g de lactona de ácido glucónico,
300 g de sorbita;
y en el recipiente de carga
20 200 ml de epiclорhidrina.
25 La temperatura de la mezcla en el matraz de 5 li

407332



1972

5 tros fue ajustada a 40°C. A 0, 15, 30, y 45 minutos después del comienzo se añadieron 50 ml de epiclorhidrina durante alrededor de 7 minutos. La temperatura fue aumentada de modo que después de 30 minutos era de 60°C y esta temperatura fue mantenida durante la subsiguiente polimerización. A 60 minutos después del comienzo se añadieron 5,0 g de NaOH durante alrededor de 2 minutos. A 90, 120, 150, 165 y 180 minutos después del comienzo se añadieron 10,0 g de NaOH. A 180 minutos después del comienzo se añadieron también 50 ml de epiclorhidrina durante aproximadamente 7 minutos. A 195, 210 y 225 minutos después del comienzo se añadieron 10,0 g de NaOH. A 240 y 255 minutos después del comienzo se añadieron 14,0 ml de NaOH al 50% y 270 minutos después del comienzo se añadieron 40,0 ml de epiclorhidrina. A 285, 300 y 315 minutos después del comienzo se añadieron 14,0 ml de NaOH al 50%. Se dejó que la polimerización se desarrollase a 60°C hasta 415 minutos después del comienzo, tras de lo cual la temperatura fue disminuida a 50°C y se añadieron 50 ml de HCl 4 N. Durante la continuación del enfriamiento se añadieron 160 ml de HCl 6 M proporcionando un pH de 0,65 en la mezcla de reacción obtenida. La mezcla de reacción fue filtrada con el fin de eliminar el NaCl precipitado, la cual sustancia fue lavada con 100 ml de etanol al 50%.

25 El producto filtrado y los líquidos de lavado fueron reunidos y agitados con 2.220 ml de etanol al 95% y 65

407332



ml de agua, después de lo cual la fase de polímero y la fase de alcohol fueron dejadas separarse durante la noche. El día siguiente la fase de etanol fue filtrada con succión y la fase de polímero fue filtrada con el fin de eliminar NaCl precipitado, que fue lavado con 100 ml de etanol al 70%. La fase de polímero fue agitada con 1550 ml de etanol al 95% y 10 ml de etanol absoluto. Las fases fueron dejadas separarse durante 1 hora después de lo cual la fase de alcohol fue filtrada con succión y la fase de polímero fue agitada con 1550 ml de etanol al 95% y 10 ml de etanol absoluto. Las fases fueron dejadas separarse durante 1 hora, después de lo cual la fase de alcohol fue filtrada con succión y la fase de polímero fue agitada con 316 ml de etanol al 95% y 100 ml de agua. Después de separación durante 1 hora la fase de alcohol fue filtrada con succión y la fase de polímero fue lavada dos veces con 316 ml de etanol al 95% seguido por 5 lavados utilizando cada vez 300 ml de acetona. Después de adición de la acetona final la mezcla fue dejada reposar durante la noche. Al día siguiente la acetona fue decantada y el polímero fue secado en el desecador de vacío a 40°C durante 45 minutos.

19.9.72



- 1972

407332

Análisis:

Peso de fase de polímero antes del secado: 519,1 g

Pérdida de peso al secar: 26,2 % en peso/peso

Contenido de Cl^- : 6,0 % en peso/peso5 Contenido de Na^+ : 4,0 % en peso/peso

Sustancia seca orgánica : 346,1 g

Curva de filtración en gel, Sephadex^R G:15, está mostrada en la figura 1.

10 Ejemplo 2. Preparación de polímero U:II 53-69 a partir de sorbita, lactona de ácido glucónico y epiclorhidrina.

A un matraz de fondo redondo de 5 litros provisto de agitador, dos embudos de goteo, termómetro y refrigerador se añadieron

15 300 ml de agua desionizada,
600 g de sorbita,
67,4 g de NaOH y
300 g de lactona de ácido glucónico.

20 En un embudo de goteo se disolvieron 299 g de NaOH en 299 ml de agua y al otro embudo de goteo se añadieron 580 ml de epiclorhidrina.

25 La temperatura de la mezcla fue aumentada a 75°C después de lo cual se añadieron de modo continuo durante 180 minutos el hidróxido de sodio y la epiclorhidrina. Después de ello la mezcla de reacción fue agitada durante 30

19.9.72



5 Oct. 1972

407332

minutos, y a continuación la temperatura fue disminuida hasta la temperatura ambiente y el pH fue ajustado con ácido clorhídrico 6 M a pH 0,7. La mezcla de reacción fue filtrada, y 1025 ml del producto filtrado fueron agitados con
5 2650 ml de etanol absoluto después de lo cual las fases de la mezcla resultante fueron dejadas separarse durante la noche. Al día siguiente la fase de alcohol fue filtrada con succión y la fase de polímero fue filtrada. El producto filtrado fue agitado con 50 ml de agua y 1.000 ml de etanol
10 absoluto después de lo cual las fases fueron dejadas separarse durante 2 horas. A continuación la fase de alcohol fue filtrada con succión y la fase de polímero fue agitada con 80 ml de agua y 800 ml de etanol absoluto, y a continuación las fases fueron dejadas separarse durante una hora.
15 Luego la fase de alcohol fue filtrada con succión y la fase de polímero fue agitada con 40 ml de agua y 200 ml de etanol absoluto, después de lo cual las fases fueron una vez más dejadas separarse durante 1 hora. A continuación la fase de alcohol fue filtrada con succión y la fase de polí
20 mero fue agitada dos veces con 150 ml de etanol absoluto. Después de este segundo mezclado con etanol las fases fueron dejadas separarse durante la noche. Al día siguiente la fase de alcohol fue filtrada con succión y la fase de polímero fue diluida con 20 ml de agua.



407332

Análisis:

Peso de fase de polímero antes del secado: 342 g

Pérdida de peso al secar: 29,3 % en peso/peso

Contenido de Cl^- : 5,0 % en peso/peso

5 Contenido de Na^+ : 3,4% en peso/peso

Sustancia seca orgánica : 221,7 g

Ejemplo 3. Preparación de polímero U:II 38-69 a partir de sorbita, lactona de ácido glucónico y epíclorhidrina.

10 La polimerización hasta la filtración de la mezcla de reacción se llevó a cabo de modo análogo a la polimerización efectuada de acuerdo con el Ejemplo 1, a una temperatura de 80°C. La solución de polímero filtrada y el líquido utilizado para lavar después de la etapa de filtración fueron reunidos y agitados con 2.560 ml de etanol absoluto y 80 ml de agua, a continuación de lo cual la fase de polímero y la fase de alcohol fueron dejadas separarse durante la noche. Al día siguiente la fase de alcohol fue filtrada con succión y la fase de polímero fue filtrada con el fin de eliminar NaCl precipitado. El NaCl precipitado fue lavado con 100 ml de etanol al 70%. El producto filtrado y los líquidos de lavado fueron combinados y agitados con 1.200 ml de etanol absoluto y 60 ml de agua. Las fases fueron dejadas separarse durante 2 horas, a continuación de lo cual la fase de alcohol fue filtrada con succión y la fa

15

20

25



1972

407332

se de polímero fue agitada con 700 ml de etanol absoluto y 70 ml de agua. Las fases fueron dejadas separarse durante 1 hora, a continuación de lo cual la fase de alcohol fue filtrada con succión. La fase de polímero fue agitada con
5 175 ml de etanol absoluto y 35 ml de agua. Las fases fueron dejadas separarse durante 1 hora, a continuación de lo cual la fase de alcohol fue filtrada con succión y la fase de polímero fue agitada con 175 ml de acetona. La mezcla obtenida después de la adición final de acetona fue dejada
10 reposar durante la noche. Al día siguiente la acetona fue filtrada con succión y el polímero fue secado a 40°C en un desecador de vacío durante 45 minutos.

Análisis:

Peso de fase de polímero antes del secado: 212,7 g
15 Pérdida de peso al secar: 16,9 % en peso/peso
Contenido de Cl^- : 6,5 % en peso/peso
Contenido de Na^+ : 4,3 % en peso/peso
Sustancia seca orgánica : 189,9 g.

20 Ejemplo 4. Preparación de polímero U:II 6-69 a partir de sorbita, lactona de ácido glucónico y epiclórhidrina.

La polimerización hasta la filtración de la mezcla de reacción se llevó a cabo análogamente a la polimerización efectuada de acuerdo con el Ejemplo 1, a una temperatura de 75°C. La solución de polímero filtrada y los lí-
25

407332



1972

quidos de lavado procedentes de la etapa de filtración fueron reunidos y agitados con 2.500 ml de etanol al 95% y 55 ml de agua después de lo cual la fase de polímero y la fase de alcohol fueron dejadas separarse durante la noche. Al

5 día siguiente la fase de etanol fue filtrada con succión y la fase de polímero fue filtrada con el fin de eliminar NaCl precipitado. El NaCl filtrado fue lavado con 100 ml de etanol al 70%. La fase de polímero y los líquidos de la

10 vado fueron combinados y agitados con 1.320 ml de etanol al 95%. Las fases fueron dejadas separarse durante 1 hora, después de lo cual la fase de alcohol fue filtrada con succión y la fase de polímero fue agitada con 870 ml de etanol al 95%. Las fases fueron dejadas separarse durante 2 horas

15 después de lo cual la fase de alcohol fue filtrada con succión y la fase de polímero fue agitada con 158 ml de etanol al 95% y 22 ml de agua. Después de 30 minutos la fase de alcohol fue filtrada con succión y la fase de polímero fue

20 lavada dos veces con 150 ml de etanol absoluto y 5 veces con acetona utilizando cada vez 150 ml de acetona. La mezcla obtenida después del lavado final con acetona fue dejada reposar durante la noche. Al día siguiente la acetona fue filtrada con succión y el polímero fue secado a 40°C en un desecador de vacío durante 55 minutos.

407332



1972

Análisis:

Peso de fase del polímero antes del secado: 281,2 g

Pérdida de peso al secar: 15,8 % en peso/peso

Contenido de Cl^- : 6,6 % en peso/peso

5 Contenido de Na^+ : 4,2 % en peso/peso

Sustancia seca orgánica : 211,5 g

Ejemplo 5. Preparación de polímero U:II 38-70 a
partir de sorbita, lactona de ácido
glucónico y epiclorhidrina.

10 A un caldero hervidor de 100 litros resistente a
los ácidos provisto de agitador, recipiente de carga, refri-
gerador y termómetro se añadieron

2.000 ml de agua,

1.200 g de NaOH,

15 3.000 g de lactona de ácido glucónico,

6.000 g de sorbita,

y en el recipiente de carga

4.000 ml de epiclorhidrina.

20 La temperatura de la mezcla en el caldero hervi-
dor fue ajustada a 40°C y a continuación la epiclorhidrina
se añadió durante 60 minutos. La temperatura fue aumentada
de manera que después de 30 minutos era de 80°C, valor en
el que fue mantenida durante el resto de la polimerización.
A partir de 60 minutos después del comienzo hasta 30 minu-
25 tos después del comienzo se añadieron 1.200 ml de NaOH al

407332



50%. A partir de 180 minutos después del comienzo se inició la adición simultánea de 1.600 ml de NaOH al 50% y 1.000 ml de epíclorhidrina. La epíclorhidrina fue añadida a partir de 180 minutos después del comienzo hasta 195 minutos después del comienzo y el NaOH fue añadido a partir de 180 minutos después del comienzo hasta 270 minutos después del comienzo. A partir de 270 hasta 285 minutos después del comienzo se añadieron 800 ml de epíclorhidrina y a partir de 285 hasta 315 minutos después del comienzo se añadieron 800 ml de NaOH al 50%. A continuación se dejó desarrollarse la polimerización sin adición de reactivos hasta 345 minutos después del comienzo, después de lo cual la temperatura fue disminuida mediante enfriamiento. Cuando la temperatura de la mezcla de reacción era de 50°C se añadieron 1.000 ml de HCl 4 M y mientras se continuaba el enfriamiento se añadió más cantidad de HCl 6 M hasta pH 0,75. Luego se añadieron a la mezcla de reacción 60 litros de etanol al 95%. El caldero hervidor que contenía la mezcla resultante fue dejado reposar durante la noche sin agitación. Al día siguiente la fase de alcohol fue filtrada con succión y la fase de polímero fue filtrada con el fin de eliminar NaCl precipitado. El NaCl fue lavado con 2 litros de etanol al 70%. La fase de polímero fue agitada con 14,7 litros de etanol al 95% después de lo cual las fases fueron dejadas separarse durante 2 horas. La fase de al-



5 OCT. 1972

407332

cohol fue a continuación eliminada y la fase de polímero
agitada con 9,1 litros de etanol al 95% y 405 ml de agua,
después de lo cual las fases fueron dejadas separarse du-
rante 1 hora. La fase de alcohol fue eliminada y la fase
5 de polímero agitada dos veces, cada vez con 1600 ml de eta-
nol absoluto. La separación final de las fases fue dejada
continuar durante la noche. Luego la fase de alcohol fue
eliminada y la fase de polímero fue diluida con 300 ml de
agua.

10

Análisis.

Peso de fase de polímero antes del secado: 3.667 g

Pérdida de peso al secar : 26,3% en peso/peso

Contenido de Cl^- : 6,2 % en peso/peso

Contenido de Na^+ : 3,9 % en peso/peso

15

Sustancia seca orgánica : 2.429,6 g.

Curva de filtración en gel, Sephadex^R G:15, está
mostrada en la figura 2.

Ejemplo 6. Preparación de polímero U:II 41-70 a
partir de sorbita, gluconato de sodio
20 y epíclorhidrina

20

La polimerización se llevó a cabo análogamente a
como se describe en el Ejemplo 5 utilizando 3.760 g de glu-
conato de sodio en lugar de lactona de ácido glucónico. La
cantidad de NaOH presente antes de iniciarse la adición de
25 epíclorhidrina fue reducida desde 1.200 g hasta 526 g.



1972

407332

Análisis:

Peso de fase de polímero antes del secado: 4.458 g

Pérdida de peso al secar : 25,7 % en peso/peso

Contenido de Cl^- : 6,1 % en peso/peso

5 Contenido de Na^+ : 4,0 % en peso/peso

Sustancia seca orgánica : 2.976,6 g.

Ejemplo 7. Preparación de polímero P 13-8-70 a partir de sorbita, lactona de ácido glucoheptónico y epiclorhidrina.

10 A un matraz de fondo redondo de 5 litros provisto de agitador, embudo de goteo, termómetro y refrigerador se añadieron a 45°C

150 ml de agua destilada,

60 g de NaOH,

15 150 g de lactona de ácido glucoheptónico, y

300 g de sorbita.

Se añadieron 250 ml de epiclorhidrina de manera continua durante 51 minutos. La temperatura fue aumentada a 75°C durante 20 minutos y mantenida en este valor hasta 20 165 minutos después del comienzo. Después de ello la temperatura fue aumentada a 85°C. A 315 minutos después del comienzo la temperatura fue disminuida a 75°C. El tiempo es contado a partir del comienzo de la adición de epiclorhidrina. La reacción se lleva a cabo con agitación eficaz.

25 Además de los componentes arriba mencionados se

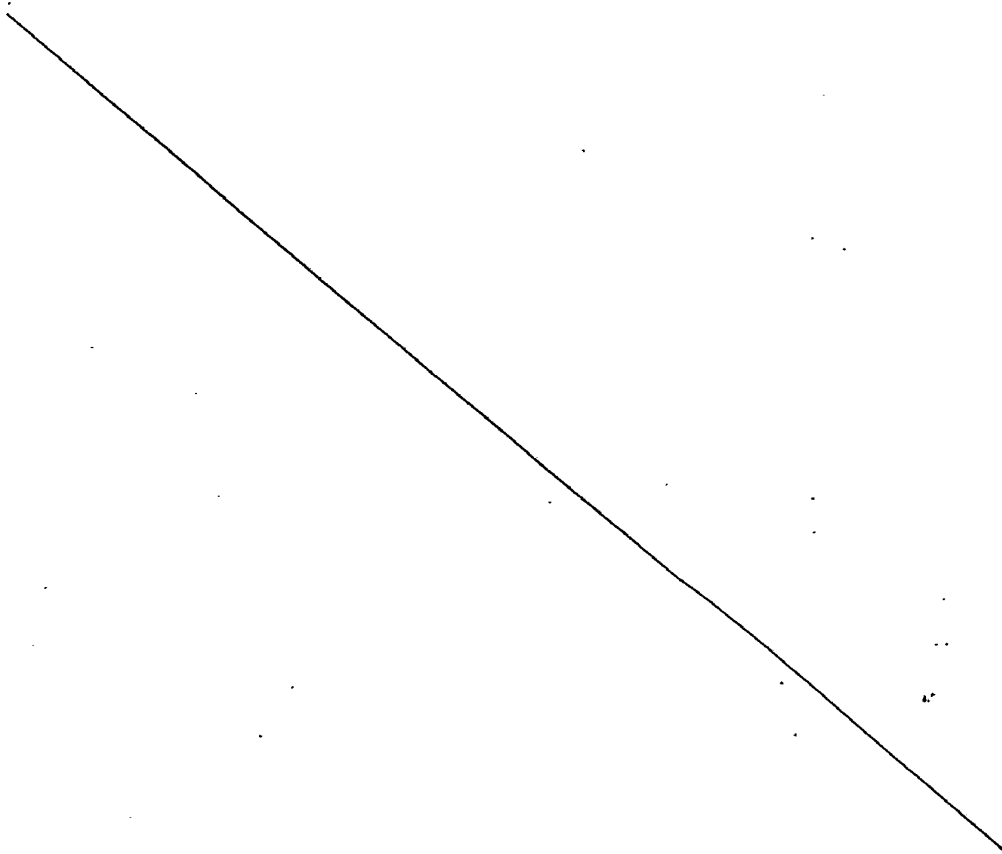


407332

añadieron las siguientes cantidades de NaOH y epiclorhidri
na:

- 5 110 g de NaOH en forma sólida;
 50 g de NaOH disuelto en 55 ml de agua destilada
 hasta un volumen de alrededor de 70 ml; y
 90 ml de epiclorhidrina

La adición de estos reactivos adicionales se lle
vó a cabo en porciones de acuerdo con la siguiente tabla:





1972

407332

Tiempo (minutos después del comienzo de la adición de la primera porción de epiclorhidrina)	Epiclor hidrina (ml)	NaOH forma sólida (g)	Solución de NaOH (ml)
60		5	
75		5	
90		10	
105		10	
120		10	
135		10	
150		10	
165		10	
180	50	10	
195		10	
210		10	
225		10	
240			14 (10 g NaOH)
255			14
270	40		
285			14
300			14
315			14

19.9.72



407332

A 415 minutos después del comienzo de la adición de la primera porción de epíclorhidrina la mezcla de reacción fue enfriada a 60°C. Se añadieron lentamente 50 ml de HCl 4 M continuando el enfriamiento y la agitación. Luego se añadió HCl 6 M hasta que el pH fue de 0,8. La mezcla de reacción acidificada fue filtrada y el residuo sólido sobre el filtro fue lavado dos veces con etanol, primero con 25 ml y luego con 50 ml de etanol diluido con un volumen de agua. El producto filtrado fue diluido y reunido con los líquidos de lavado dando un volumen de 1.025 ml excluyendo el etanol en los líquidos de lavado. Seguidamente se añadieron, al tiempo que se agitaba, 2.560 ml de etanol al 99,5%, después de lo cual la mezcla fue dejada reposar durante la noche. La fase de alcohol fue decantada y la fase de polímero, que contenía cristales de NaCl, fue filtrada. El residuo sólido sobre el filtro fue lavado dos veces con 50 ml de etanol, diluido a la misma concentración que la fase de alcohol. El producto filtrado y los líquidos de lavado fueron reunidos, dando un volumen de 860 ml. Seguidamente se añadieron 152 ml de agua destilada y 1.520 ml de etanol al 99,5% y la mezcla fue dejada reposar durante 90 minutos. A continuación la fase de etanol fue decantada y la fase de polímero, de volumen 550 ml, fue mezclada con 110 ml de agua destilada. A la mezcla resultante se añadieron 1.100 ml de etanol al 99,5%. La mezcla fue dejada repo

19.9.72



407332

sar durante 30 minutos. La fase de etanol fue decantada y la fase de polímero, de volumen 450 ml, fue mezclada con 90 ml de agua destilada y con 900 ml de etanol al 99,5%. La fase de etanol fue decantada después de 30 minutos. La fase de polímero, de volumen 410 ml, fue mezclada con 41 ml de agua destilada y con 205 ml de etanol al 99,5%. Después de 30 minutos la fase de etanol fue decantada y la fase de polímero lavada dos veces con 205 ml de etanol al 99,5% y 5 veces con 205 ml de acetona. El polímero lavado fue secado en vacío con el fin de eliminar vestigios de acetona. El polímero obtenido fue pesado y mezclado con aproximadamente 1/10 en peso/peso de agua destilada, con el fin de dar al producto una consistencia apropiada.

Análisis:

Peso de fase de polímero antes del secado: 390 g
Pérdida de peso al secar: 18,7 % en peso/peso
Contenido de Cl^- : 4,8 % en peso/peso
Contenido de Na^+ : 3,3 % en peso/peso
Ejemplo 8. Preparación de polímero U:II 31-69 a partir de sorbita, lactona de ácido glucónico y epiclorigidrina

La polimerización hasta la filtración de la mezcla de reacción se llevó a cabo de una manera análoga a la polimerización efectuada de acuerdo con el Ejemplo 1, a una temperatura de 85°C.

19.9.72



407332

La mezcla de reacción fue filtrada y los cristales de NaCl fueron lavados con 100 ml de acetona al 50%. La solución filtrada de polímero y los líquidos de lavado fueron agitados con 2.560 ml de acetona. Las fases fueron dejadas separarse durante la noche. Al día siguiente la fase de acetona fue filtrada con succión y la fase de polímero fue filtrada. El NaCl precipitado fue lavado con 100 ml de acetona al 70%. La fase de polímero y la acetona utilizada para lavar fueron reunidas y agitadas con 100 ml de agua y 2.000 ml de acetona, a continuación de lo cual las fases fueron dejadas separarse durante 1 hora. La fase de acetona fue filtrada con succión y la fase de polímero fue agitada con 200 ml de agua y 2.000 ml de acetona. Las fases fueron dejadas separarse durante 1 hora, a continuación de lo cual la fase de acetona fue filtrada con succión y la fase de polímero fue agitada con 100 ml de agua y 500 ml de acetona. Las fases fueron dejadas separarse durante 1 hora después de lo cual la fase de acetona fue filtrada con succión y la fase de polímero fue agitada con acetona cuatro veces, con 500 ml de acetona cada vez. Después de la cuarta agitación con acetona la fase de polímero fue filtrada. La fase filtrada de polímero fue luego secada en un desecador de vacío a 40°C durante 1 hora y 30 minutos.

407332



Análisis:

Peso de polímero antes del secado: 857 g

Pérdida de peso al secar: 30,9 %

Contenido de Na^+ : 10,3 % en peso/peso

5

Contenido de Cl^- : 6,8 % en peso/peso

Sustancia seca orgánica : 491,7 g

Curva de filtración en gel, Sephadex[®] G:15, está mostrada en la figura 3.

10

Ejemplo 9. Preparación de polímero U:II 19-69 a partir de sorbita, lactona de ácido glucónico y epiclórhidrina.

15

La polimerización se llevó a cabo a 85°C, pero por lo demás utilizando los métodos y las cantidades de reactivos que se describen en el Ejemplo 1 hasta la precipitación del polímero con etanol.

20

La solución filtrada de polímero y los líquidos de lavado procedentes de la etapa de filtración fueron reunidos y agitados con 2.680 ml de etanol al 95% después de lo cual la fase de polímero y la fase alcohólica fueron dejadas separarse durante la noche. Al día siguiente la fase de etanol fue filtrada con succión y la fase de polímero fue filtrada con el fin de eliminar NaCl precipitado. Los cristales precipitados de NaCl fueron lavados con 100 ml de etanol al 70%. La fase de polímero y los líquidos de lavado fueron combinados y agitados con 657 ml de etanol al 95%

25

407332



1972

y 5 ml de agua. Las fases fueron dejadas separarse durante 1 hora, a continuación de lo cual la fase de alcohol fue filtrada con succión y la fase de polímero agitada con 333 ml de etanol al 95% y 20 ml de agua. Las fases fueron dejadas separarse durante 1 hora a continuación de lo cual la fase de alcohol fue filtrada con succión. La fase de polímero fue agitada con 50 ml de etanol absoluto y 10 ml de agua. Las fases fueron dejadas separarse durante 30 minutos, a continuación de lo cual la fase de alcohol fue filtrada con succión y la fase de polímero fue tratada dos veces con 50 ml de etanol absoluto y luego tratada 5 veces con 50 ml de acetona. La mezcla final de acetona y polímero fue dejada reposar durante la noche.

Al día siguiente la acetona fue filtrada con succión y el polímero fue secado a 40°C durante 1 hora.

Análisis:

Peso de fase de polímero antes del secado: 90,1 g

Pérdida de peso al secar: 12,1 % en peso/peso

Contenido de Cl^- : 6,7% en peso/peso

Contenido de Na^+ : 4,7 % en peso/peso

Sustancia seca orgánica : 70,6 g

Ejemplo 10. Preparación de polímero U:II 23a-69

a partir de sorbita, lactona de ácido

glucónico y epiclorhidrina.

La polimerización se llevó a cabo a 85°C pero por

407332



-5-19-72

lo demás utilizando el método y las cantidades de reactivos que se describen en el Ejemplo 1 hasta la precipitación del polímero con etanol. Una tercera parte de la solución filtrada de polímero fue agitada con 600 ml de isopropanol absoluto y 42 ml de agua. Las fases fueron dejadas separarse durante la noche. Al día siguiente la fase de isopropanol fue filtrada con succión y la fase de polímero fue filtrada. El producto filtrado fue agitado con 540 ml de isopropanol y 27 ml de agua. Las fases fueron dejadas separarse durante 2 horas después de lo cual la fase de isopropanol fue filtrada con succión y la fase de polímero fue agitada con 440 ml de isopropanol y 40 ml de agua. Las fases fueron dejadas separarse durante 1 hora. Luego la fase de isopropanol fue filtrada con succión y la fase de polímero fue agitada con 110 ml de isopropanol y 22 ml de agua. Las fases fueron dejadas separarse durante 1 hora. A continuación la fase de isopropanol fue filtrada con succión y la fase de polímero agitada dos veces con 110 ml de isopropanol. Después del segundo tratamiento con isopropanol el polímero fue filtrado, a continuación de lo cual fue tratado 5 veces con acetona (80 ml de acetona cada vez). Después del tratamiento final con acetona, el polímero fue secado en un desecador de vacío durante una hora a 40°C.

407332



Análisis:

Peso de fase de polímero antes del secado: 155,4 g

Pérdida de peso al secar: 19,6 %

Contenido de Cl^- : 5,6 % en peso/peso

5 Contenido de Na^+ : 8,2 % en peso/peso

Sustancia seca orgánica : 108,1 g.

Ejemplo 11. Preparación de polímero U:II-26-70 a partir de sorbita, gluconato de sodio y epíclorhidrina.

10 A un matraz de fondo redondo de 5 litros provisto de agitador, embudo de goteo y refrigerador se añadieron 300 g de sorbita, 94 g de gluconato de sodio, 121,4 g de agua y 22,4 g de NaOH.

15 La temperatura de la mezcla fue ajustada a 40°C y se inició la adición de 200 ml de epíclorhidrina. La temperatura de reacción fue aumentada de manera que después de 30 minutos dicha temperatura era de 80°C. 60 minutos después del comienzo toda la epíclorhidrina había sido añadida y se inició la adición de 45 g de NaOH disueltos en 45
20 ml de agua. A 175 minutos después del comienzo se añadieron 94 g de gluconato de sodio y 3,9 g de NaOH disueltos en 28,6 g de agua. A 180 minutos después del comienzo se inició la adición de 50 ml de epíclorhidrina simultáneamente con la adición de 60 g de NaOH en 60 ml de agua. A partir
25 de 195 minutos después del comienzo hasta 270 minutos des-

407332



pués del comienzo sólo se añadió solución de NaOH. A partir de 270 hasta 285 minutos después del comienzo se añadieron 40 ml de epíclorhidrina. A partir de 285 hasta 315 minutos después del comienzo se añadieron 30 g de NaOH disueltos en 30 ml de agua. A 345 minutos después del comienzo se enfrió la solución de polímero. Cuando su temperatura era de 50°C se inició la adición de 50 ml de HCl 4 M seguido por 150 ml de HCl 6 M dando un pH en la solución de polímero de 0,7. A la suspensión de polímero y cloruro de sodio precipitado se añadieron con agitación 2.560 ml de etanol absoluto. Después de agitar durante 10 minutos las fases fueron dejadas separarse durante la noche. Al día siguiente la fase de alcohol fue filtrada con succión y la fase de polímero fue filtrada. Los cristales de NaCl fueron lavados con 100 ml de etanol al 70%. El producto filtrado y los líquidos de lavado fueron reunidos y secados con 52 ml de agua desionizada y 1040 ml de etanol absoluto a continuación de lo cual las fases fueron dejadas separarse durante 2 horas. La fase de alcohol fue filtrada con succión y la fase de polímero agitada con 66 ml de agua y 660 ml de etanol absoluto, a continuación de lo cual las fases fueron dejadas separarse durante 1 hora. La fase de alcohol fue filtrada con succión y la fase de polímero agitada con 26 ml de agua y 130 ml de etanol absoluto, a continuación de lo cual las fases fueron dejadas separarse du

407332-3



rante una hora. La fase de alcohol fue filtrada con succión
y la fase de polímero agitada dos veces con 120 ml de eta-
nol absoluto. Después de la segunda agitación con etanol
las fases fueron dejadas separarse durante la noche. Al día
5 siguiente la fase de alcohol fue filtrada con succión y la
fase de polímero diluida con 21 ml de agua.

Análisis:

Peso de fase de polímero antes del secado: 301 g
Pérdida de peso al secar : 26,5 % en peso/peso
10 Contenido de Cl^- : 5,5 % en peso/peso
Contenido de Na^+ : 3,8 % en peso/peso
Sustancia seca orgánica : 200,6 g

Preparados de hierro utilizando los polímeros pre
parados de acuerdo con algunos de los Ejemplos precedentes
15 fueron producidos tal como se describe en H anteriormente.
Se obtuvieron los siguientes resultados:



407332

407332

Ejemplo	Rendimiento de preparado seco de hierro (g)	Rendimiento de hierro fijado con complejo %	Contenido de hierro en el preparado seco de hierro %	Resorción 24 horas 7 días 24 horas %	Excreción después de 24 horas %
2	19	40,3	26,3	61	7,2
3	35,4	84,0	29,4	67	12
4	17,4	37,2	26,5	42	9
6	80,5	66,0	22,9	68	19
5	75,4	63,0	23,5	57	11
7	26,6	56,6	26,4	70	9
8	28,4	72,5	31,7	18	6
9	33,9	77,0	28,9	43	11
10	27,6	70	31,5	11	12

407332

Ejemplo	Rendimiento de preparado seco de hierro (g)	Rendimiento de hierro fijado con complejo %	Contenido de hierro en el preparado seco de hierro
2	19	40,3	26,3
3	35,4	84,0	29,4
4	17,4	37,2	26,5
6	80,5	66,0	22,9
5	75,4	63,0	23,5
7	26,6	56,6	26,4
8	28,4	72,5	31,7
9	33,9	77,0	28,9
10	27,6	70	31,5



407332

endimiento de ierro fijado on complejo %	Contenido de hierro en el preparado se- co de hierro %	Resorción después de			Excreción después de 24 horas. %
		24 horas	7 días	14 días	
40,3	26,3	61	86		7,2
84,0	29,4	67	90	93	12
37,2	26,5	42	80		9
66,0	22,9	68	86		19
63,0	23,5	57	83/87		11
56,6	26,4	70	82	93	9
72,5	31,7	18	51		6
77,0	28,9	43	41	59	11
70	31,5	11	26	41	12

407332



Ejemplo 12. Preparación de polímero P 21-12-70 a partir de sorbita, lactona de ácido glucónico y epiclorhidrina en tres etapas.

5 Etapa 1.-

A un matraz de fondo redondo de dos litros provisto de agitador, embudo de goteo, termómetro y refrigerador se añadieron

360 ml de agua destilada,

10 360 g de lactona de ácido glucónico,
aproximadamente 2 moles.

La mezcla fue calentada a 60°C.

Se añadieron como catalizador 3 ml de ácido sulfúrico concentrado.

15 190 g de epiclorhidrina correspondientes a alrededor de 162 ml y 2,05 moles fueron añadidos gota a gota durante 100 minutos. La temperatura fue mantenida a 60-65°C por agitación eficaz mientras que la epiclorhidrina es mezclada con la fase acuosa. El calentamiento y la agitación
20 se continuaron durante 180 minutos calculado a partir del comienzo de la adición de epiclorhidrina. Luego la mezcla de reacción fue enfriada a la temperatura ambiente y dejada reposar durante la noche.

Volumen: 700 ml.



407332

Etapa 2.

A un matraz de fondo redondo de 5 litros provisto de agitador, embudo de goteo, termómetro y refrigerador se añadieron, a 45°C,

15 150 ml de agua destilada,
 450 g de sorbita y
 26,3 g de NaOH.

Se añadieron de modo continuo durante 60 minutos 250 ml de epiclorhidrina. La temperatura fue aumentada a 10 75°C durante 20 minutos calculado a partir del comienzo de la adición de epiclorhidrina. Luego esta temperatura fue mantenida durante la polimerización que se llevó a cabo al tiempo que se agitaba eficazmente.

Se añadieron 125 g de NaOH en forma de tabletas 15 de acuerdo con el siguiente esquema: 5 g después de 75 minutos, 15 g después de 105, 135, 165, 195, 225, 255, 285 y 315 minutos. Después de 345 minutos la mezcla de reacción fue enfriada a la temperatura ambiente y dejada reposar durante la noche.

20 Etapa 3.

El producto de reacción precedente de la etapa 2 fue calentado a 60°C, a continuación de lo cual el producto de reacción obtenido en la etapa 1 fue añadido en porciones de 100 ml cada una. Cada adición se efectuó durante 25 10 minutos y después de cada una de tales adiciones se añ

407332



dió NaOH en forma de tabletas a la mezcla. Los tiempos y cantidades de las diversas adiciones están dados en la siguiente tabla.

5

Tiempo minutos	Producto de la etapa 1 ml	NaOH g
	0	
	100	
	15	10
10	25	10
	35	10
	45	10
	50	100
	60	10
15	65	10
	70	10
	75	100
	85	10
	90	10
20	95	100
	105	10
	110	100
	120	10
25	125	100

407332



Tiempo minutos	Producto de la etapa 1 ml	NaOH g
5	135	10
	140	10
	145	100
	155	10
	160	10
10	165	10
	170	10
	175	10
	180	10
	190	10
15	200	10

Después de haber mantenido la temperatura a 60°C durante 300 minutos la mezcla fue enfriada a 40°C. Se añadieron 620 ml de HCl 6 M continuando el enfriamiento durante 30 minutos. Después de la adición de HCl, el pH era de alrededor de 0,8.

Transformación del producto.

La mezcla de reacción de la etapa 3 fue filtrada. El residuo sobre el filtro fue lavado con 50 ml de etanol diluido con 1 volumen de agua destilada. Los líquidos de la

407332



vado fueron mezclados con el producto filtrado y después de
ello diluidos a 2.100 ml con agua destilada. Se añadieron,
al tiempo que se agitaba, 5.250 ml (2,5 volúmenes) de eta-
nol al 99,5%. La mezcla fue dejada reposar durante 40 minu-
5 tos con lo cual resultaron manifiestas dos fases. La fase
de etanol fue separada por decantación y la fase restante
fue dejada reposar durante la noche. El NaCl precipitado
fue separado por filtración y lavado tres veces con 25 ml
de etanol diluido a la misma concentración que las aguas
10 madres. Los líquidos de lavado fueron mezclados con el pro-
ducto filtrado, dando un volumen total de 920 ml. Se aña-
dieron 184 ml de agua destilada y luego 1840 ml de etanol
al 99,5%. La mezcla fue dejada reposar durante 60 minutos,
a continuación de lo cual las aguas madres fueron separa-
15 das por decantación. La fase restante, volumen 750 ml, fue
mezclada con 150 ml de agua destilada, a continuación de
lo cual se añadieron, mientras se agitaba, 1.500 ml de eta-
nol al 99,5%. La mezcla fue dejada reposar durante 10 mi-
20 nutos, a continuación de lo cual la mayor parte de las
aguas madres pudo ser separada por decantación. La fase
remanente, muy viscosa, fue dejada reposar durante la no-
che con el fin de lograr una mejor separación de las aguas
madres. La fase remanente, volumen 440 ml, fue mezclada con
44 ml de agua destilada y 220 ml de etanol al 99,5%. Des-
25 pués de 60 minutos las aguas madres fueron separadas por



-5 OCT. 1972

407332

decantación y la fase remanente fue lavada dos veces con 220 ml de etanol al 99,5% y cinco veces con 220 ml de acetona. El producto lavado fue secado en vacío durante 2 horas a 50°C dando 562 g de producto. Se añadieron 56 ml de agua destilada con el fin de obtener un producto más manejable. El rendimiento después de adición y mezclado con agua fue 607,7 g.

Análisis:

Pérdida de peso al secar 24,8 %

10 Contenido de Cl^- : 4,9 %

Contenido de Na^+ : 3,5 %

Ejemplo 13. Preparación de derivado de carboxi-
metiléter del polímero P 25-5-70

15 El polímero P 25-5-70 fue preparado a partir de sorbita, lactona de ácido glucónico y epiclorhidrina de la misma manera que se describe para el polímero U:II 6-69 en el Ejemplo 4.

20 A un matraz de fondo redondo, de volumen 2 litros, provisto de agitador, embudo de goteo, termómetro y refrigerador se añadieron

82,0 g de polímero, calculado con relación a la sustancia seca orgánica,

20 ml de agua destilada, y

400 ml de benceno.

25 90 g de NaOH disueltos en 80 ml de agua destila-

407332



da fueron añadidos gota a gota a la anterior mezcla. 112 g de ácido monocloroacético fueron añadidos durante 10 minutos, al tiempo que se agitaba vigorosamente. La temperatura fue mantenida a aproximadamente 50°C durante 300 minutos calculado a partir del comienzo de la adición de ácido monocloroacético. A continuación la mezcla fue enfriada a la temperatura ambiente y dejada reposar durante 30 minutos con lo cual la fase de benceno es separada de la fase acuosa. La fase de benceno fue filtrada con succión y la fase acuosa fue mezclada con 200 ml de HCl 6 M dando un pH de 1,25. Al añadirse ácido se separó más cantidad de benceno y se filtró con succión. El volumen de la fase acuosa fue de 500 ml. Se añadieron, al tiempo que se agitaba, 1000 ml de etanol al 99,5%. La mezcla fue dejada reposar durante 30 minutos produciendo una fase acuosa y una fase cristalina sólida. La fase acuosa fue separada por filtración y evaporada en vacío a aproximadamente 250 ml. El pH, 1,2, fue ajustado utilizando aproximadamente 3 g de NaHCO₃. Luego la evaporación se continuó hasta que el volumen era de aproximadamente 180 ml. Se añadieron, al tiempo que se agitaba, 450 ml de etanol al 99,5%, a continuación de lo cual la mezcla fue dejada reposar durante la noche. El precipitado cristalino que se había formado fue separado por filtración y el producto filtrado fue evaporado en vacío hasta aproximadamente 160 ml, pH 1,4. El residuo después de la

407332



5 evaporación fue lavado cinco veces con 160 ml de acetona y después de ello secado en vacío durante 3 horas a 40°C. Se obtuvieron 134 g de producto, el cual producto fue diluido a 150 g con agua destilada con el fin de que se obtuviese un producto más fácil de manipular.

Análisis:

Pérdida de peso al secar: 15,4 %

Contenido de Cl^- : 6,9 %

Contenido de Na^+ : 5,9 %

10 El contenido de ácido carboxílico en los grupos de la fracción de alto peso molecular aumentó desde 0,319 miliequivalentes por gramo de sustancia seca orgánica en el material de partida hasta 2,479 miliequivalentes por gramo de sustancia seca orgánica en el producto final.

15 Ejemplo 14. Variaciones de las cantidades relativas de epiclorhidrina y ácido glucónico en la preparación de polímeros.

20 Se prepararon polímeros de sorbita, epiclorhidrina y ácido glucónico utilizando cantidades variables de epiclorhidrina y ácido glucónico. Las variaciones se efectuaron tomando como base el siguiente método:

25 A una mezcla, a temperatura de 45°C,
de 300 ml de agua destilada,
120 g de NaOH,

19.9.72



407332

0061, 1972

300 g de lactona de ácido glucónico, y
600 g de sorbita

se añadieron 400 ml de epiclorhidrina durante alrededor de
50 minutos. Sucesivamente la temperatura fue aumentada a
5 80°C con agitación eficaz. A continuación, durante 270 mi-
nutos, se añadieron 180 ml más de epiclorhidrina, una por-
ción de 100 ml 180 minutos después del comienzo de la adi-
ción de los primeros 400 ml de epiclorhidrina, y una por-
ción de 80 ml 270 minutos después del comienzo de la adi-
10 ción de los primeros 400 ml de epiclorhidrina y 271 g de
NaOH en 12 porciones de aproximadamente 20 g y 3 porcio-
nes de 10 g. El producto de reacción fue transformado uti-
lizando precipitación con etanol tal como se ha descrito
anteriormente. Las cantidades totales de sorbita, epiclorhi-
15 drina y ácido glucónico que se añadieron fueron, correspon-
dientemente, de 600 g, 580 ml y 300 g, respectivamente. Se
prepararon polímeros utilizando las cantidades relativas
de los reactivos de acuerdo con la siguiente tabulación.

407332



	Sorbita g	Cantidad utilizada de epiclorhidrina g	ácido glucónico g	Rendimiento de sus- tancia orgánica seca g
5	600	25	300	228
	600	580	300	332
	600	880	300	527
	600	980	300	493
10	600	1080	300	317
	728	580	150	656
	684	580	200	556
	472	580	450	202

15 Cuando se hizo variar la cantidad de epiclorhidrina y lactona de ácido glucónico se efectuaron correspondientes correcciones de la cantidad total de NaOH.

También se hizo variar la cantidad total de NaOH utilizado en la reacción "normalizada" arriba mencionada.

20 En el procedimiento utilizado como base se añadieron en total 391 g de NaOH. Se obtuvieron polímeros utilizando una cantidad total de 210, 290, 471 y 551 g de NaOH en el método "normalizado" arriba descrito. Las adiciones de 210 y 290 g de NaOH se llevaron a cabo con adición de menores cantidades que en el método "normalizado", principalmente du-

25

407332



rante la última parte de la polimerización. Los procedimientos con cantidades acrecentadas de NaOH se llevaron a cabo con adición de cantidades reducidas en la primera parte así como en la última parte del procedimiento de polimerización.

5

Ejemplo 15. Preparación de composición seca de
hierro FeU 127-70.

En 113 ml de agua destilada se disolvieron 154 g de polímero (producto final) preparado a partir de sorbita, lactona de ácido glucónico y epíclorhidrina del mismo modo que se describe para el polímero U:II-41-70 en el Ejemplo 6 y 45 ml de ácido láctico. Se preparó una solución separada de 144 g de NaOH en 600 ml de agua destilada. De esta solución de NaOH se añadieron 75 ml a la mezcla de polímero y ácido láctico. Después de calentar la mezcla así obtenida a 80°C con agitación en un matraz de fondo redondo de 2 litros cerrado, provisto con deflectores, se añadieron 9 porciones cada una de 45 ml de la solución de NaOH. Después de la adición de cada una de dichas porciones se añadieron 30 ml de una solución 1,88 M de cloruro férrico. Las adiciones se efectuaron gota a gota durante 1 minuto para la solución de hidróxido de sodio y durante 2 minutos para la solución de cloruro férrico. Las adiciones de solución de NaOH y de solución de cloruro férrico se efectuaron a intervalos de 2 minutos. Tras la adición de la novena por-

10

15

20

25

407332



ción de solución de cloruro férrico se añadieron 83 ml de la solución de NaOH. Luego la temperatura de la mezcla de reacción fue mantenida a 80°C durante 35 minutos con agitación, después de lo cual la mezcla de reacción fue enfriada a 25°C. Seguidamente, la solución fue diluida hasta 1125 ml. A la solución diluida se añadieron 2.550 ml de etanol al 95% durante 20 minutos con agitación. A continuación la agitación se continuó durante 10 minutos. Después de 60 minutos las aguas madres fueron filtradas con succión del precipitado depositado y el precipitado fue lavado con 450 ml de etanol al 63%. Después de ello el precipitado fue disuelto en 675 ml de agua destilada a una temperatura de 40°C en un matraz cerrado de 1 litro con agitación. Después de ello la temperatura fue aumentada a 80°C durante 30 minutos, a continuación de lo cual la mezcla fue calentada con agitación a 80°C durante 30 minutos. La solución fue enfriada a 25°C y el pH ajustado a 6,8 utilizando HCl 6N. Después de ello el precipitado insoluble formado durante la reacción fue separado por centrifugación durante 2 minutos. Este precipitado pesaba 30 g en estado seco. A continuación la solución fue filtrada a través de un filtro Seitz 3/1250. El producto filtrado fue diluido hasta 1050 ml con agua destilada y se añadieron gota a gota durante 20 minutos con agitación 2.300 ml de etanol al 95%, a continuación de lo cual se continuó la agitación durante 2 minutos.

407332



El precipitado obtenido fue dejado reposar durante 15 horas, a continuación de lo cual las aguas madres fueron filtradas con succión del precipitado depositado y el precipitado fue lavado tres veces con 450 ml de etanol al 63% y tres veces con 450 ml de etanol al 95%. El precipitado fue secado en vacío a 40°C después de lo cual se obtuvieron 72,8 g de un preparado seco con un contenido de hierro de 24,3% en peso, calculado con relación al preparado seco.

Ejemplo 16. Preparación de solución para inyección.

41,2 g del preparado seco obtenido en el Ejemplo 15 fueron añadidos en porciones durante 15 minutos a 170 ml de agua destilada a una temperatura de 80°C en un matraz de fondo redondo cerrado de 250 ml con agitación. Luego la temperatura fue mantenida a 80°C durante 50 minutos más después de lo cual la solución fue enfriada a 25°C. La solución fue diluida hasta 200 ml. Después de filtración a través de un filtro Seitz número 3/1250 y un filtro de membrana de 0,65 μ , la solución fue cargada en ampollas para inyección de 10 ml, que fueron esterilizados a 120°C durante 20 minutos. La solución de hierro obtenida tenía un contenido total de hierro de 48,8 mg/ml.; un contenido de hierro ferroso de 0,70 mg/ml; una viscosidad de 5,4 cPs y un pH de 7,47. La resorción del hierro en el conejo después de inyección de 20 mg de hierro por kg de peso corpo-



407332

ral era de 63% después de 24 horas y de 88% después de 7 días. Después de 24 horas había sido excrecionado 16% del hierro.

Ejemplo 17. Preparación de composición de hierro
FeU 146-70

5

10

15

20

Se preparó una composición seca de hierro del mismo modo que se describe en el Ejemplo 15 utilizando un polímero preparado a partir de sorbita, lactona de ácido glucónico y epiclorhidrina de la misma manera que se describe para el polímero U:II-38-70 en el Ejemplo 5 con la excepción de que sólo se añadieron 6 porciones de las soluciones de cloruro férrico e hidróxido de sodio. Además de ello, se omitió la adición final de 83 ml de solución de NaOH. Por lo tanto, la proporción de gramos de sustancia se ca orgánica de polímero a gramos de hierro era de 5,44 en lugar de 3,61. Sólo se formaron 0,3 g de precipitado durante la reacción, y se omitió la centrifugación de la solución. Se obtuvieron 79,1 g de preparado seco de hierro. El contenido de hierro era de 22,1 % en peso calculado con re lación al preparado seco de hierro.

25

Con el preparado seco de hierro obtenido se preparó una solución para inyección de modo análogo a como se describe en el Ejemplo 16. El contenido total de hierro en la solución para inyección obtenida era de 51,8 mg/ml; el contenido de hierro ferroso era de 0,36 mg/ml; la viscosi-



407332

dad era de 7,82 cPs; y el pH era de 7,62.

La resorción en el conejo después de inyección de 20 mg de hierro por kg de peso corporal era de 68% después de 24 horas y de 89% después de 7 días. Después de 24 ho-
5 ras había sido excrecionado 21% del hierro administrado.

Ejemplo 18. Preparación de composición seca de
hierro FeU 27-71.

1,52 kg de polímero (producto final) producido
utilizando un polímero preparado a partir de sorbita, lac-
10 tona de ácido glucónico y epíclorhidrina del mismo modo que
se describe para el polímero U:II-38-70 en el Ejemplo 5 y
0,45 litros de ácido láctico fueron disueltos en 1,125 li-
tros de agua destilada. Se preparó una solución separada
de NaOH disolviendo 1,15 kg de NaOH en 4,8 litros de agua
15 destilada. Se añadieron 0,745 litros de la solución de
NaOH a la solución de polímero y ácido láctico. La mezcla
obtenida fue calentada a 80°C al tiempo que se agitaba en
un caldero hervidor resistente a los ácidos de 30 litros,
provisto con deflectores, después de lo cual se añadieron
20 6 porciones de 0,45 litros cada una de la solución de NaOH.
Después de cada adición de NaOH se añadieron 0,3 litros de
una solución 1,88 M de cloruro férrico. Las adiciones se
efectuaron gota a gota durante 1 minuto para el hidróxido
de sodio y durante 2 minutos para la solución de cloruro
25 férrico. Las adiciones de solución de NaOH y de solución

407332



de cloruro férrico se efectuaron a intervalos de 2 minutos. 1 minuto después de la adición de la porción final de cloruro férrico se añadieron 0,95 litros de la solución de NaOH. Luego la temperatura de la mezcla de reacción fue mantenida en 80°C durante 35 minutos, todavía mientras se agitaba, después de lo cual la mezcla de reacción fue enfriada a 25°C y diluida a 9,2 litros con agua destilada. A la solución diluida se añadieron 21 litros de etanol al 95% durante 20 minutos con vigorosa agitación, a continuación de lo cual se prosiguió la agitación durante 10 minutos. Después de 60 minutos las aguas madres fueron filtradas con succión del precipitado depositado, que a continuación fue lavado con 4,5 litros de etanol al 63%. El precipitado lavado fue añadido a 4,20 litros de agua destilada a 40°C en el recipiente de reacción y luego la temperatura fue aumentada a 80°C durante 30 minutos. A continuación la temperatura fue mantenida a 80°C durante 30 minutos más. Durante todo el proceso de disolución la velocidad de agitación era de 235 rpm. Después de enfriar a 25°C se ajustó el pH a 6,8 utilizando HCl 6 N, después de lo cual la solución fue filtrada a través de un filtro Seitz 3/1250 y fue diluida a 6,48 litros. A esta solución se añadieron 14,1 litros de etanol al 95% con agitación durante 20 minutos. Después de agitar durante 2 minutos más, el precipitado fue dejado reposar durante 15 horas. El precipitado fue lavado tres ve-

19:9:72

407332



ces con 4,5 litros de etanol al 63% y tres veces con 4,5
litros de etanol al 95%, a continuación de lo cual se secó
en vacío a 45°C produciendo 730 g de preparado seco de hie
rro con un contenido de hierro de 19,9% en peso calculado
5 con relación al preparado seco.

A partir del preparado seco se preparó una solu-
ción para inyección del mismo modo que se describe en el
Ejemplo 15. El contenido total de hierro de la solución pa
ra inyección obtenida era de 56,0 mg/ml; el contenido de
10 hierro ferroso era de 1,92 mg/ml; la viscosidad de la solu
ción para inyección era de 6,54 cPs y el pH era de 7,45.
La resorción en el conejo después de inyección de 20 mg de
hierro por kg de peso corporal era de 72% después de 24 ho
ras y de 93% después de 7 días. Tras 24 horas se había ex-
15 crecionado 24% del hierro administrado.

Ejemplo 19. Preparación de composición seca de
hierro SEM 19/70

67,2 g de polímero (producto final) preparado a
partir de sorbita, ácido glucónico y epiclorhidrina del mis
20 mo modo que se describe para el polímero U:II 38-70 en el
Ejemplo 5 y 20 ml de ácido láctico fueron disueltos en 50
ml de agua destilada. Se preparó una solución separada de
80 g de NaOH en 400 ml de agua destilada. De esta solución
de NaOH se añadieron 40 ml a la solución de polímero y áci
25 do láctico. La mezcla obtenida fue calentada a 80°C con agi



407332

-J UCI. 1972

tación, después de lo cual se añadieron 9 porciones de 24 ml cada una de la solución de NaOH. Después de cada adición de solución de NaOH se añadieron 14 ml de la solución de cloruro férrico preparada disolviendo 60 g de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ en 90 ml de agua destilada. Las 18 porciones de solución de NaOH y de solución de cloruro férrico fueron añadidas durante 25 minutos. 5 minutos después de ello se añadieron 45 ml de la solución de NaOH, tras de lo cual la temperatura fue mantenida a 80°C durante 35 minutos más continuando la agitación. Después de ello la mezcla fue enfriada a 25°C y diluida a 550 ml con agua destilada. A la solución diluida se añadieron 1.100 ml de etanol al 99,5%. Después de 30 minutos las aguas madres fueron filtradas con succión del precipitado depositado que se había formado, y el precipitado fue lavado con 200 ml de etanol diluido (etanol y agua en las proporciones de 2:1). El precipitado lavado fue añadido en porciones durante 15 minutos y con vigorosa agitación a 300 ml de agua destilada a una temperatura de 80°C . Luego la temperatura fue mantenida a 80°C durante 30 minutos más con agitación. Seguidamente la solución fue enfriada a 25°C y el pH de la solución fue ajustado a 6,2 utilizando 96 ml de HCl 2 N. La solución neutralizada fue filtrada a través de un filtro de placas Seitz número Ko2. La solución fue diluida a 450 ml con agua destilada. Al producto filtrado diluido se añadieron 900 ml de etanol al 99,5% con

19.9.72

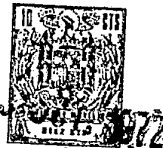
407332



vigorosa agitación. Después de 30 minutos las aguas madres fueron filtradas con succión del precipitado obtenido. Se dejó reposar el precipitado durante 15 horas. A continuación el precipitado fue disuelto en agua destilada del mismo modo que arriba se describe. Después de enfriar y filtrar a través de un filtro Seitz 3/1250 la solución fue diluida hasta 350 ml con agua destilada y se añadieron 700 ml de etanol al 99,5%, con agitación. Después de 30 minutos las aguas madres fueron filtradas con succión del precipitado depositado, y el precipitado fue lavado tres veces con 200 ml de etanol y agua (en las proporciones de 2:1) y tres veces con etanol al 99,5%. El precipitado obtenido fue secado en vacío produciendo 27,4 g de preparado seco con un contenido de hierro de 27,6% en peso calculado con relación al preparado seco.

Ejemplo 20. Preparación de solución para inyección

25,4 g del preparado seco de hierro obtenido en el Ejemplo 19 fueron añadidos en porciones a 130 ml de agua destilada a 80°C durante 15 minutos y con agitación. La temperatura fue mantenida a 80°C durante 50 minutos más, después de lo cual la solución fue enfriada a 25°C. La solución fue diluida a 140 ml. Tras filtrar a través de un filtro Seitz número 3/1250 y un filtro de membrana de 0,65 μ la solución fue cargada en frascos para inyección de 10 ml,



407332

que fueron esterilizados a 120°C durante 20 minutos. La solución de hierro obtenida tenía un contenido total de hierro de 49,7 mg/ml.; un contenido de hierro ferroso de 0,9 mg/ml; una viscosidad de 6,1 cPs; un descenso del punto de congelación de 0,3°C y un pH de 7,13. La resorción en el conejo después de inyección de 20 mg de hierro por kg de peso corporal era de 56% después de 24 horas y de 93% después de 7 días. La excreción después de 24 horas era de 9%.

Ejemplo 21. Preparación de composición seca de hierro P 7-6-71 en mezcla de reacción diluida y sin ácido láctico

Una cantidad de polímero preparado a partir de sorbita, ácido glucónico y epíclorhidrina del mismo modo que se describe para el polímero U:II-38-70 en el Ejemplo 5, que correspondía a 40 g de sustancia seca orgánica fue disuelta en 300 ml de agua destilada a la temperatura ambiente. Una solución que consistía en 60 g de $\text{FeCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ disueltos en 100 ml de agua destilada fue mezclada con la solución de polímero a la temperatura ambiente. A la mezcla así obtenida se añadieron, con vigorosa agitación, 960 ml de solución 1 M de NaOH, con lo cual la temperatura de la solución de reacción no debe exceder de 30°C. Después de 45 minutos a la temperatura ambiente, la temperatura de la mezcla fue elevada a 80°C. La mezcla fue mantenida a esta temperatura durante 20 minutos, después de lo cual fue

407332



enfriada a la temperatura ambiente y filtrada a través de un filtro de placas Seitz número Ko2. El producto filtrado fue diluido hasta 1500 ml con agua destilada después de lo cual se añadieron, con vigorosa agitación, 3.000 ml de etanol al 99,5%. Después de 20 minutos, el precipitado formado fue filtrado y disuelto en una mezcla de 600 ml de agua destilada, 10 g de polímero, calculado como sustancia seca orgánica, y 20 ml de NaOH 1 M. La temperatura fue aumentada a 80°C y mantenida en este valor durante 25 minutos después de lo cual la solución fue enfriada a la temperatura ambiente. Tras enfriar la solución fue filtrada a través de un filtro de placas Seitz EKS. El producto filtrado fue diluido hasta 1000 ml con agua destilada después de lo cual se añadieron, con vigorosa agitación, 2000 ml de etanol al 99,5%. Después de 90 minutos el precipitado fue filtrado y disuelto de nuevo, calentado y enfriado de la misma manera una vez más. A la solución enfriada así obtenida se añadió HCl 1 M lentamente y con agitación hasta que el pH de la solución era de 7,0, a continuación de lo cual la solución fue diluida hasta 1000 ml con agua destilada. Después de ello se añadieron 2000 ml de etanol al 99,5% con agitación. Después de 60 minutos el precipitado obtenido fue filtrado y lavado, primero con 100 ml de etanol de la misma concentración que las aguas madres y luego con 100 ml de etanol al 75%. El precipitado fue lavado después de ello tres ve-



-5

407332

ces con 150 ml de etanol al 99,5%, a continuación de lo cual se secó en vacío a 50°C durante 3 horas. Rendimiento: 35,6 g de preparado seco que contenía una cantidad total de 28,8 % en peso de hierro calculado con relación al preparado seco de hierro.

Ejemplo 22. Preparación de solución para inyección

A un matraz de fondo redondo de 500 ml provisto de agitador, refrigerador y termómetro se añadieron 130 ml de agua destilada y se calentó a 80°C. 26,0 g del preparado seco obtenido tal como se describe en el Ejemplo 21 fueron añadidos al agua destilada durante 10 minutos con agitación. La mezcla obtenida fue mantenida a 80°C durante 60 minutos calculado a partir del comienzo de la adición de preparado seco. Después de ello la solución fue enfriada a la temperatura ambiente y el pH fue ajustado a aproximadamente 7,7 con HCl 1 M. El volumen de la solución fue ajustado a 150 ml con agua destilada a continuación de lo cual la solución fue filtrada a través de un filtro de placas Seitz número 3/1250 y a través de un filtro de membrana de 0,6 μ "Millipore". La solución filtrada fue cargada en ampollas que fueron esterilizadas a 120°C durante 20 minutos. La solución para inyección obtenida tenía un contenido total de hierro de 51,4 mg/ml.; un contenido de hierro ferroso de 0,57 mg/ml; una viscosidad de 2,87 cps y un pH de

19.9.72



OCT. 1972

407332

7,84. La resorción de hierro en los músculos del conejo después de 7 días era de 91%. Después de 24 horas, 12% del hierro administrado había sido excrecionado en la orina.

5 Ejemplo 23. Preparación a la temperatura ambiente de composición seca de hierro FeU
37-72.

10 80 g de sustancia seca orgánica de polímero U:II 12-71 sintetizado análogamente al polímero U:II 38-70 descrito en el Ejemplo 5 fueron disueltos en 600 ml de agua destilada. Se añadió una mezcla de 236 ml de solución 1,88 M de FeCl_3 y 24 ml de agua destilada. Se añadieron 1.440 ml de NaOH 2 N durante 60 minutos con vigorosa agitación a la temperatura ambiente. Después de que se hubo añadido la solución de NaOH, la solución fue mantenida a la temperatura ambiente durante otros 90 minutos con agitación. La solución fue filtrada a través de un filtro de placas Seitz número 3/1250. El producto filtrado fue diluido a 2.400 ml, se añadieron durante 20 minutos, con vigorosa agitación, 5.600 ml de etanol al 95%, a continuación de lo cual la suspensión fue mantenida con agitación durante 10 minutos. Después de 20 80 minutos, el producto precipitado fue filtrado y disuelto en una mezcla de 1.200 ml de agua destilada, 20 g de polímero U:II 12-71, calculado como sustancia seca orgánica, y 40 ml de NaOH 1 N, con agitación. La solución fue mantenida a la temperatura ambiente con agitación durante 90 mi 25



407332 - 3 OCT. 1972

5 nutos. Se añadió lentamente HCl 1 M a la solución, con agi-
tación, hasta que el pH de la solución era de 6,8. La solu-
ción fue filtrada a través de un filtro de placas Seitz
EKS. El producto filtrado fue diluido hasta 2.000 ml con
10 agua destilada, a continuación de lo cual se añadieron du-
rante 20 minutos, con vigorosa agitación, 4.460 ml de eta-
nol al 95% en volumen. La suspensión fue mantenida con agi-
tación durante 2 minutos. Después de 16 horas el precipita-
do fue filtrado y lavado primero con 200 ml de etanol al
63% en volumen y luego con 200 ml de etanol al 71% en volu-
men. A continuación el precipitado fue lavado tres veces
con 300 ml de etanol al 95% en volumen, tras de lo cual
fue secado en vacío a 40°C durante 12 horas:

15 Rendimiento: 65,2 g de sustancia seca que conte-
nía una cantidad total de 27,6% en peso de hierro.

Ejemplo 24. Preparación de solución para inyec-
ción a partir de composición seca
de hierro FeU 37-72

20 A un matraz de 500 ml de fondo redondo provisto
con agitador, refrigerador y termómetro se añadieron 230
ml de agua destilada y se calentó a 80°C. Al agua destila-
da se añadieron durante 15 minutos, con agitación, 48,2 g
del preparado obtenido tal como se describe en el Ejemplo
23. La mezcla obtenida fue mantenida a 80°C durante 65 mi-
25 nutos calculado a partir del comienzo de la adición de pre-



4073325 OCT. 1972

parado seco. La solución fue enfriada a 25°C y diluida a 250 ml, a continuación de lo cual fue filtrada a través de filtro de placas Seitz número 3/1250 y a través de filtro de membranas de 0,65 μ "Millipore" acoplado con un prefiltro A.P. número 25 12725. La solución filtrada fue cargada en ampollas, que fueron esterilizadas a 120°C durante 20 minutos. La solución para inyección obtenida tenía un contenido total de hierro de 50,6 mg/ml, un contenido de hierro ferroso de 1,21 mg/ml, una viscosidad de 2,94 cps y un pH de 6,78. La resorción del hierro en los músculos del conejo después de 7 días era de 83%. Tras 24 horas 14% del hierro administrado había sido excrecionado en la orina.

Ejemplo 25. Preparación a una temperatura de 4-9°C de composición seca de hierro FeU

95-71

80 g de sustancia seca orgánica de polímero U:II 19-71 sintetizado análogamente al polímero U:II 38-70 descrito en el Ejemplo 5 fueron disueltos en 600 ml de agua destilada. Se añadió una mezcla de 236 ml de FeCl_3 1,88 M y 24 ml de agua destilada, y la solución fue enfriada a una temperatura de 4°C. Se añadieron con vigorosa agitación durante 60 minutos 2.880 ml de solución 1 N de NaOH a 4°C. La mezcla de reacción fue mantenida a temperaturas entre 4 y 9°C enfriando en un baño de hielo. Después de que se hubo añadido la solución de NaOH, la solución fue mantenida a



5-001-1372

407332

4°C durante 60 minutos con agitación. La temperatura fue
aumentada a 25°C y la solución fue filtrada a través de un
filtro de placas Seitz número 3/1250 y diluida hasta 3.800
ml. Se añadieron durante 20 minutos, con vigorosa agita-
5 ción, 8.860 ml de etanol al 95%, a continuación de lo cual
la suspensión fue mantenida con agitación durante 10 minu-
tos. Después de 75 minutos el precipitado fue filtrado y
disuelto en una mezcla de 1.200 ml de agua destilada, 20 g
de polímero U:II 9-71, calculado como sustancia seca orgá-
10 nica, y 40 ml de NaOH 1 N. La temperatura fue aumentada a
80°C durante 30 minutos y mantenida en 80°C durante 30 mi-
nutos, a continuación de lo cual la solución fue enfriada
a 25°C. Se añadió lentamente a la solución, con agitación,
HCl 1 M hasta que el pH de la solución era de 6,8. La solu-
15 ción fue filtrada a través de un filtro de placas Seitz
EKS. El producto filtrado fue diluido hasta 2000 ml con
agua destilada, a continuación de lo cual se añadieron du-
rante 20 minutos, con vigorosa agitación, 4.460 ml de eta-
nol al 95% en volumen. La suspensión fue mantenida con agi-
20 tación durante 2 minutos. Después de 16 horas el precipita-
do fue filtrado y lavado primero con 200 ml de etanol al
63% en volumen y luego con 200 ml de etanol al 71% en volu-
men. Luego el precipitado fue lavado tres veces con 300 ml
de etanol al 95% en volumen, a continuación de lo cual se
25 secó en vacío a 40°C durante 12 horas.

19.9.72.

407332



Rendimiento: 71 g de sustancia seca que contenía una cantidad total de 27,9% en peso de hierro.

Ejemplo 26. Preparación de solución para inyección a partir de preparado seco de hierro FeU 95-71

5

A un matraz de fondo redondo de 500 ml provisto de agitador, refrigerador y termómetro se añadieron 170 ml de agua destilada calentada a 80°C. 39,3 g del preparado FeU 95-71 obtenido tal como se describe en el Ejemplo 25

10 fueron añadidos al agua destilada durante 15 minutos con agitación. La mezcla obtenida fue mantenida a 80°C durante 65 minutos calculado a partir del comienzo de la adición de preparado seco. La solución fue enfriada a 25°C y diluida hasta 200 ml, después de lo cual fue filtrada a través de

15 filtro de placas Seitz número 3/1250 y a través de un filtro de membrana de 0,65 μ "Millipore" acoplado con un pre-filtro A.P. número 25 12725. La solución filtrada fue cargada en ampollas que fueron esterilizadas a 120°C durante

20 20 minutos. La solución para inyección obtenida tenía un contenido total de hierro de 49,8 mg/ml, un contenido de hierro ferroso de 0,8 mg/ml, una viscosidad de 3,03 cps. y un pH de 7,84. La resorción de hierro en los músculos de conejo después de 7 días era de 86%. Después de 24 horas, 20% del hierro administrado había sido excrecionado en la

25 orina.

407332



-5 OCT. 1972

Ejemplo 27. Preparación de polímero P 24-1-72 a partir de sorbita, arabonato de potasio y epíclorhidrina

5 En un matraz de fondo redondo, de volumen 1 litro, provisto de agitador, embudo de goteo, termómetro y refrigerador, se añadieron; a 45°C,
60 ml de agua destilada,
11 g de NaOH,
69 g de arabonato de potasio y
10 120 g de sorbita.

Se añadieron de modo continuo durante 26 minutos 100 ml de epíclorhidrina. La temperatura fue elevada a 75°C durante 15 minutos calculado desde el comienzo de la adición de epíclorhidrina. 95 minutos a partir del comienzo de la adición de epíclorhidrina la temperatura fue elevada a 85°C y mantenida en este valor hasta que hubieron pasado 205 minutos después del comienzo de la adición de epíclorhidrina. A continuación la temperatura fue disminuida a 75°C, la cual temperatura fue mantenida seguidamente durante la parte restante de la polimerización, que se llevó a cabo con agitación eficaz.

20 Los siguientes reactivos fueron añadidos en porciones de acuerdo con la siguiente tabulación.

25 65 g de NaOH fueron disueltos en 88 ml de agua destilada. La solución fue diluida hasta 91 ml.

407332

-3 OCT. 1972



36 ml de epiclorhidrina.

	Tiempo minutos	Epiclorhidrina (ml)	Solución de NaOH (ml)
5	45		2,8
	55		2,8
	65		5,6
	75		5,6
	85		5,6
10	95		5,6
	105		5,6
	115	20	5,6
	125		5,6
	135		5,6
15	145		5,6
	155		5,6
	165		5,6
	175		5,6
	185	16	
20	195		5,6
	205		5,6
	215		7,0

25 Cuando hubieron transcurrido 260 minutos calcula
do desde el comienzo de la primera adición de epiclorhidri



407332

na, la mezcla de reacción fue enfriada a 60°C. Mientras se continuaba el enfriamiento a la temperatura ambiente el pH fue ajustado a 0,6 utilizando HCl 6 M. La mezcla fue diluida con agua destilada hasta 450 ml, después de lo cual se
5 añadieron, mientras se agitaba, 1.125 ml de etanol al 99,5%. Al día siguiente las aguas madres fueron filtradas con succión y el jarabe precipitado que contenía cristales fue filtrado. El residuo sobre el filtro fue lavado con etanol diluido hasta la misma concentración que las aguas
10 madres. Los líquidos de lavado fueron mezclados cuidadosamente con el producto filtrado. En total se añadieron 51 ml de agua destilada, incluyendo el agua contenida en los líquidos de lavado. Se añadieron 510 ml de etanol al 99,5%, es decir 2 volúmenes del producto filtrado no diluido. Después de 45 minutos las aguas madres fueron filtradas con
15 succión y el jarabe precipitado, de volumen 200 ml, fue mezclado con 40 ml de agua destilada. Se añadieron, mientras se agitaba, 400 ml de etanol al 99,5%. La mezcla fue dejada reposar durante 30 minutos, a continuación de lo cual las aguas madres fueron filtradas con succión. El jarabe precipitado fue lavado dos veces utilizando cada vez
20 100 ml de etanol al 99,5%, y cinco veces utilizando 100 ml de acetona. El jarabe lavado fue secado en vacío durante 2 horas a aproximadamente 50°C. Luego fue diluido con agua
25 destilada hasta 181 g. El producto es denominado SEG



1972

407332

1/72 F 9.

Análisis:

	Pérdida de peso al secar	21,6 %			
5	Contenido de K^+	2,0 %	calculado sobre		
			muestra seca		
	Contenido de Na^+	2,9 %	"	"	"
	Contenido de Cl^-	6,0 %	"	"	"

10 Ejemplo 28. Preparación de composición seca de hierro SEM 1-72 que contenía polímero 1-72 F 9 preparado a partir de sorbita, arabonato de potasio y epiclorhidrina

15 Una cantidad de polímero 1-72 F 9 que correspondía a 50 g de sustancia seca orgánica fue disuelta en 300 ml de agua destilada a la temperatura ambiente. Una solución que contenía 60 g de $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ disueltos en 100 ml de agua destilada fue mezclada con la solución de polímero a la temperatura ambiente. A la mezcla así obtenida se añadieron, con vigorosa agitación, 1.440 ml de NaOH 1 M, con 20 lo cual no se dejó que la temperatura excediese de 30°C. Después de 45 minutos a la temperatura ambiente, la temperatura de la mezcla fue elevada a 80°C. La temperatura de la mezcla fue mantenida a 80°C durante 20 minutos, después de lo cual se enfrió a la temperatura ambiente y se filtró 25 a través de un filtro de placas Seitz número Ko2. El pro-

407332



-5 OCT. 1972

ducto filtrado fue eluido hasta 2.000 ml con agua destilada a continuación de lo cual se añadieron con vigorosa agi-
tación 6000 ml de etanol al 99,5%. Tras 20 minutos, el pre-
cipitado obtenido fue separado por filtración y disuelto
5 en una mezcla de 600 ml de agua destilada, 12,5 g de poli-
mero, calculado como sustancia seca orgánica, y 20 ml de
NaOH 1 M. La temperatura fue aumentada después de esto a
80°C y mantenida a este valor durante 25 minutos, a conti-
nuación de lo cual la solución fue enfriada a la temperatu-
10 ra ambiente. A la solución enfriada se añadió HCl 1 M con
vigorosa agitación hasta que la solución tenía pH 7. Luego
la solución fue diluida hasta 1.000 ml con agua destilada
y seguidamente se añadieron 2.000 ml de etanol al 99,5% con
vigorosa agitación. Tras 60 minutos, el precipitado obteni-
15 do fue separado por filtración y lavado con 100 ml de eta-
nol diluido a la misma concentración que las aguas madres
y después de ello se lavó tres veces con 150 ml de etanol
al 99,5%. El precipitado lavado fue secado en vacío a 50°C
durante 3 horas. Rendimiento: 42,6 g de producto que conte-
20 nía 26,6 % de Fe calculado con relación a la muestra origi-
nal.

Ejemplo 29. Preparación de solución para inyec-
ción SEM 1/72 A

25 A un matraz de fondo redondo de volumen 500 ml,
provisto de agitador, termómetro y refrigerador, se añadie



407332-3

ron 130 ml de agua destilada y se calentó a 80°C. Se añadie
ron al agua durante 10 minutos, con agitación, 28,2 g del
preparado seco de hierro SEM 1-72 obtenido en el Ejemplo 28.
La temperatura de la mezcla fue mantenida en 80°C durante
5 65 minutos, calculado desde el comienzo de la adición del
preparado seco de hierro. La solución obtenida fue enfria-
da a la temperatura ambiente, se ajustó el pH a 7,3 utili-
zando HCl 1 M, y el volumen fue ajustado a 150 ml con agua
destilada. Luego la solución fue filtrada a través de un
10 filtro de placas Seitz 3/1250 y a través de un filtro de vi-
drio Pyrex. El producto filtrado obtenido fue cargado en am-
pollas y tratado en autoclave a 120°C durante 20 minutos.

Análisis:

	Cantidad total de Fe	50,7 mg/ml	
15	Cantidad de Fe ²⁺	0,46 mg/ml	
	Viscosidad	5,8 cPs	
	pH	8,0	
	Resorción de Fe desde los músculos de conejo después de 7 días		89%
20	Excreción de Fe en la orina de conejo du- rante las primeras 24 horas después de la inyección		1%

407332



Ejemplo 30. Preparación de composición seca de
hierro SEM 16-72 preparada a partir
de sulfato de amonio y de hierro
trivalente

5 Una cantidad de polímero U:II 12-71 preparado a
partir de sorbita, ácido glucónico y epiclorhidrina del mis-
mo modo que se describe para el polímero U:II 38-70 en el
Ejemplo 5, correspondiente a 70 g de sustancia seca orgáni-
ca, fue disuelta en 200 ml de agua destilada. Una solución
10 consistente en 106,7 g de $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot (\text{NH}_4)_2\text{SO}_4 \cdot 24 \text{H}_2\text{O}$
en 200 ml de agua destilada fue mezclada con la solución de
polímero a la temperatura ambiente. A la mezcla así obteni-
da se añadieron, con vigorosa agitación, 750 ml de hidróxi-
do de amonio diluido que contenía 75 ml de una solución con-
15 centrada de hidróxido de amonio (con 28-30% de NH_3). Des-
pués de ello se añadieron 500 ml de solución diluida de hi-
dróxido de amonio que contenía 250 ml de la solución con-
centrada arriba mencionada. Finalmente se añadieron 100 ml
de la solución concentrada de hidróxido de amonio. Tras 65
20 minutos a la temperatura ambiente la mezcla fue calentada
a 60°C. La mezcla fue mantenida a esta temperatura durante
20 minutos, tras lo cual fue enfriada a la temperatura am-
biente y filtrada a través de un filtro de placas Seitz nú-
mero 3/1250. El producto filtrado fue diluido a 2.000 ml
25 con agua destilada a continuación de lo cual se añadieron,



407332

con vigorosa agitación, 4000 ml de etanol (al 99,5%). Después de transcurrir 20 minutos, el precipitado obtenido fue separado por filtración y lavado 3 veces con 150 ml cada vez de etanol, diluido a la misma concentración que las
5 aguas madres, y con 200 ml de etanol diluido al 75%, y finalmente con 200 ml de etanol (al 99,5%). El precipitado lavado fue disuelto en una mezcla de 600 ml de agua destilada, 17,5 g de polímero (sustancia seca orgánica) y 20 ml de NaOH 1 M. La temperatura fue aumentada a 60°C y se mantuvo en este valor durante 25 minutos, después de lo cual
10 la solución fue enfriada a la temperatura ambiente. A la solución enfriada se añadió HCl 2 M con vigorosa agitación hasta que el pH fue de 6,6. La solución fue filtrada a través de filtros Seitz números Ko2, 3/1250 y EKS. El producto
15 filtrado fue diluido hasta 1.000 ml con agua destilada, después de lo cual se añadieron con vigorosa agitación 2.000 ml de etanol (al 99,5%). El precipitado obtenido fue filtrado y lavado con 100 ml de etanol diluido a la misma concentración que las aguas madres, y con 100 ml de etanol
20 diluido a 75%, y finalmente 3 veces con 150 ml cada vez de etanol (al 99,5%). El precipitado lavado fue secado en vacío a 50°C. Rendimiento: 47,2 g. Contenido de hierro: 21,9 %, calculado con relación a la muestra original.

407332



Ejemplo 32. Preparación de polímero SEG 33/71 a partir de hidroxipropil-sorbita, lactona de ácido glucónico y epíclorhidrina

5 A un matraz de fondo redondo provisto de agitador, embudo de goteo, termómetro y refrigerador de reflujo se añadieron, a 45°C,

60 ml de agua destilada,

24 g de NaOH,

10 60 g de lactona de ácido glucónico,

120 g de hidroxipropilsorbita (Atlas nº G-2.401) que contenía aproximadamente 84% en peso de sustancia seca.

15 Se añadieron de modo continuo durante 45 minutos 80 ml de epíclorhidrina. La temperatura fue elevada a 75°C durante 20 minutos calculado desde el comienzo de la adición de epíclorhidrina. A partir de los 165 minutos la temperatura fue elevada a 85°C y mantenida en este valor hasta 300 minutos, momento en el que la temperatura fue disminuida a 75°C. Después de ello, la temperatura de 75°C fue mantenida a lo largo del resto de la polimerización, que se llevó a cabo con agitación eficaz.

20

Se añadieron reactivos en porciones de acuerdo con la siguiente tabla:

407332 - 1001 1972



34 g de NaOH en forma s6lida
20,2 g de NaOH disuelto en agua destilada a un
volumen de 28 ml
36 ml de epiclorhidrina.

5

Tiempo (minutos)	Epiclorhidrina (ml)	NaOH (g)	NaOH (ml de soluci6n)
		2	
		2	
10		2	
		4	
		4	
		4	
	20	4	
15		4	
		4	
		4	
			5,6
			5,6
20	16		
			5,6
			5,6
			5,6

25



407332

415 minutos después del comienzo de la adición de epiclorhidrina la mezcla de reacción fue enfriada a 60°C. Mientras se continuaba el enfriamiento a la temperatura ambiente se añadieron 20 ml de HCl 4 M y luego se añadió
5 HCl 6 M hasta pH 0,9. La mezcla de reacción que contenía cristales fue filtrada. El residuo sólido sobre el filtro fue lavado con 20 ml de etanol diluido con una parte de agua. Los líquidos de lavado y 10 ml de agua destilada fueron mez
10 clados con el producto filtrado, a continuación de lo cual se añadieron, con agitación, 1.050 ml de etanol al 99,5%. Al día siguiente los cristales precipitados fueron separados por filtración y lavados con 50 ml de etanol diluido a la misma concentración que las aguas madres. Los líquidos de lavado fueron mezclados con el producto filtrado después
15 de lo cual se añadieron, con agitación, 0,5 volúmenes de cloroformo. Tras 30 minutos se habían formado dos fases. La fase más pesada fue separada y mezclada con 0,5 volúmenes de etanol al 99,5% y 1/6 volúmenes de cloroformo. Se forma
20 ron dos fases que fueron separadas tras 2 horas. La fase pesada fue mezclada con 1/10 volúmenes de agua, 1/2 volúmenes de etanol al 99,5% y 1/6 volúmenes de cloroformo. La más pe
25 sada de las dos fases que se formaron fue separada después de 2 horas. Su volumen era de 190 ml. La fase separada fue lavada cinco veces con 95 ml de acetona y secada en vacío con el fin de eliminar restos de acetona. El producto seca

407332-3



12/72

do fue diluido con 10 ml de agua destilada con el fin de lograr una viscosidad apropiada.

Rendimiento: 118 g.

El producto fue denominado SEG 33/71 F 11.

5

Análisis:

Pérdida de peso al secar 20,6 %

Contenido de Na⁺ 5,9 % calculado sobre muestra seca

Contenido de Cl⁻ 8,8 % calculado sobre muestra seca..

10

El polímero obtenido fue utilizado para la preparación del complejo de hierro SEM 12/72 A.

Ejemplo 33. Producción de preparado seco de hierro SEM 12/72 utilizando polímero SEG 33-71 F 11, preparado a partir de hidroxipropilsorbita, lactona de ácido glucónico y epíclorhidrina

15

Polímero SEG 33-71 F 11 en cantidad correspondiente a 40 g de sustancia seca orgánica fue disuelto en 300 ml de agua destilada a la temperatura ambiente. Una solución que contenía 60 g de FeCl₃ · 6 H₂O disueltos en 100 ml de agua destilada fue mezclada con la solución de polímero a la temperatura ambiente. A la mezcla obtenida se añadieron con vigorosa agitación 1.440 ml de NaOH 1 M. Tras 60 minutos a la temperatura ambiente, la temperatura de la mez

20

25

407332
250810372

cla fue elevada a 80°C. La mezcla fue mantenida a esta temperatura durante 20 minutos después de lo cual fue enfriada a la temperatura ambiente y filtrada a través de un filtro de placas Seitz número Ko2. El producto filtrado fue diluido hasta 2.000 ml con agua destilada, después de lo cual se añadieron con vigorosa agitación 4.000 ml de etanol al 99,5%. El precipitado obtenido fue separado por filtración y disuelto en una mezcla de 400 ml de agua destilada, 10 g del polímero, calculado como sustancia seca orgánica, y 20 ml de NaOH 1 M. La temperatura fue elevada a 80°C y mantenida en este valor durante 25 minutos, después de lo cual la solución fue enfriada a la temperatura ambiente. A la solución enfriada se añadió HCl 1 M con vigorosa agitación hasta que se obtuvo pH 6,4. La solución fue filtrada a través de un filtro de placas Seitz EKS. El producto filtrado fue diluido con agua destilada a 600 ml, después de lo cual se añadieron con vigorosa agitación 1.200 ml de etanol al 99,5%. El precipitado obtenido fue separado por filtración y lavado con 100 ml de etanol, diluido a la misma concentración que las aguas madres, y con 100 ml de etanol diluido al 75%, y finalmente tres veces con 150 ml cada vez de etanol al 99,5%. El precipitado lavado fue secado en vacío a 50°C.

Rendimiento: 28,6 g.

25 Contenido total de hierro: 35,6 % calculado sobre



107332

la muestra original.

Ejemplo 34. Preparación de solución para inyección SEM 12-72A

A un matraz de fondo redondo provisto de agitador, termómetro y refrigerador se añadieron 130 ml de agua destilada que fueron calentados a 80°C. Se añadieron al agua 21,1 g de preparado seco de hierro SEM 12-72 durante 5 minutos, con agitación. La temperatura de la mezcla fue mantenida a 80°C durante 60 minutos calculado a partir del comienzo de la adición del preparado seco de hierro. La solución obtenida fue enfriada a la temperatura ambiente, a continuación de lo cual fue diluida con agua destilada hasta 150 ml. Luego la solución fue filtrada a través de un filtro de placas Seitz 3/1250 y a través de un filtro de membrana Millipore de 0,65 μ . El producto filtrado fue cargado en ampollas y tratado en autoclave a 120°C durante 20 minutos.

Análisis:

	Cantidad total de hierro	51,1 mg/ml	
20	Cantidad de hierro ferroso	1,38 mg/ml	
	Viscosidad	1,8 cPs	
	pH	7,4	
	Resorción de hierro en músculos de conejo después de 7 días		56 %
25	Excreción de hierro en orina de conejo durante las primeras 24 horas después de la inyección		12 %

407332



Ejemplo 35. Preparación de polímero P 7-4-72 a partir de pentaeritrita, epiclo~~ri-~~
drina y lactona de ácido glucónico

5 A un matraz de fondo redondo de 3 litros, provisto de agitador, embudo de goteo, termómetro y refrigerador se añadieron a 40°C

75 ml de agua destilada,
30 g de NaOH,
75 g de lactona de ácido glucónico y
10 150 g de pentaeritrita.

La temperatura de la mezcla fue elevada a 75°C. 120 minutos después del comienzo la temperatura fue elevada a 85°C y nuevamente disminuida a 75°C a 185 minutos después del comienzo.

15 Se añadieron durante 55 minutos 100 ml de epiclo~~ri-~~hidrina. Además de ello se añadieron 25 ml a 135 minutos después del comienzo y 20 ml a 165 minutos después del comienzo.

20 75 g de NaOH fueron disueltos en agua destilada hasta un volumen final de 300 ml. La solución obtenida de NaOH fue añadida en porciones de 10 ml a 90, 95 y 100 minutos, y en porciones de 20 ml a 105, 115, 120, 125, 130, 145, 150, 155, 160, 180, 185, 190 y 195 minutos, y finalmente una porción de 10 ml a 200 minutos después del comienzo.
25 zo, a saber el comienzo de la adición de la primera porción



407332

de epiclorhidrina.

Tras 210 minutos la mezcla de reacción fue enfriada a la temperatura ambiente, después de lo cual se añadió HCl 6 M hasta que el pH era de 0,7. La solución fue diluida a 1050 ml utilizando agua destilada después de lo cual se añadieron con vigorosa agitación 2625 ml de etanol (al 99,5%). La mezcla fue dejada separarse durante la noche. La fase sólida blanca y cristalina precipitada fue separada de las aguas madres transparentes por filtración. Las aguas madres fueron evaporadas en vacío hasta 600 ml, después de lo cual se añadió NaOH 1 M hasta que el pH era de 1,0. Se continuó la evaporación hasta que el volumen fue de alrededor de 280 ml. Los cristales de sal que precipitaron durante la evaporación fueron filtrados y lavados con etanol de la misma concentración que las aguas madres. Los líquidos de lavado fueron mezclados con el producto filtrado, después de lo cual se añadieron 30 ml de agua destilada. A la mezcla así obtenida se añadieron 825 ml de etanol (al 99,5%) y 412 ml de cloroformo. Se formaron dos fases. La más pesada de éstas fue separada y dejada reposar durante la noche, después de lo cual los cristales de sal precipitados fueron separados por filtración. Los cristales fueron lavados con etanol diluido (5 porciones de etanol al 99,5% y 1 porción de agua destilada). Los líquidos de lavado fueron mezclados con el producto filtrado dando un volu



407332

men total de 245 ml. Se añadieron 5 ml de etanol (al 99,5%)
y 70 ml de cloroformo, después de lo cual se formaron dos
fases. La más pesada de éstas (con un volumen de 140 ml)
fue separada y mezclada con 5 ml de agua destilada, 70 ml
5 de etanol (al 99,5%) y 85 ml de cloroformo. Se formaron dos
fases. La más pesada de éstas fue separada y lavada tres
veces con un volumen de acetona y secada en vacío para eli-
minar vestigios de acetona. El producto secado fue diluido
con 25 ml de agua destilada para obtener un jarabe más fá-
cil de manipulación. Rendimiento: 80 g.

Análisis:

Pérdida de peso al secar	29,5 %
Contenido de Na^+	4,1 % en peso/peso
Contenido de Cl^-	6,5 % en peso/peso

15 El polímero preparado de acuerdo con el método an-
tes descrito fue utilizado para la preparación de composi-
ción de hierro SEM 13/72.

Ejemplo 36. Producción del preparado de hierro
seco SEM 13-72 en mezcla de reacción
20 diluida y sin ácido láctico

Una cantidad de polímero P 7-4-72 obtenido en el
Ejemplo 35 correspondiente a 40 g de sustancia seca orgáni-
ca fue disuelta en 300 ml de agua destilada a la temperatu-
ra ambiente. Una solución que contenía 60 g de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$
25 disueltos en 100 ml de agua destilada fue mezclada con la

407332



solución de polímero a la temperatura ambiente. A la mezcla así obtenida se añadieron con vigorosa agitación 1.440 ml de solución de NaOH 1 M, no dejándose que la temperatura de la mezcla de reacción excediese de 30°C. Después de 5 55 minutos a la temperatura ambiente, la temperatura de la mezcla fue elevada a 80°C. La mezcla fue mantenida a esta temperatura durante 20 minutos, tras de lo cual fue enfriada a la temperatura ambiente y filtrada a través de un filtro de placas Seitz Ko2. El producto filtrado fue diluido 10 a 2.000 ml con agua destilada después de lo cual se añadieron con vigorosa agitación 4.000 ml de etanol al 99,5%. Tras 90 minutos el precipitado formado fue separado por filtración y disuelto en una mezcla de 400 ml de agua destilada, 10 g de polímero, calculado como sustancia seca orgánica, y 20 ml de NaOH 1 M. La temperatura fue elevada a 15 80°C y mantenida en este valor durante 25 minutos tras de lo cual la solución fue enfriada a la temperatura ambiente. A la solución enfriada así obtenida se añadió lentamente HCl 1 M, con agitación, hasta que el pH de la solución fue 20 de 6,4. Luego la solución fue filtrada a través de un filtro de placas Seitz EKS. El producto filtrado fue diluido a 600 ml con agua destilada, después de lo cual se añadieron 1.200 ml de etanol al 99,5% con vigorosa agitación. Después de 18 horas, el precipitado obtenido fue filtrado y 25 lavado con 100 ml de etanol con la misma concentración que

407332



las aguas madres y después de ello con 100 ml de etanol al 75%. El precipitado fue lavado después de ello tres veces con 150 ml de etanol al 99,5%, a continuación de lo cual fue secado en vacío a 50°C durante 3 horas. Rendimiento: 33,1 g de preparado seco que contenía una cantidad total de 35,0 % en peso de hierro.

Ejemplo 37. Preparación de solución para inyección que contenía preparado de hierro SEM 13-72

10 A un matraz de fondo redondo de 500 ml provisto de agitador, refrigerador y termómetro se añadieron 130 ml de agua destilada, que a continuación se calentaron a 80°C. 21,5 g de preparado seco de hierro SEM 13-72 obtenido en el Ejemplo 36 fueron añadidos al agua destilada durante 10 minutos con agitación. La mezcla obtenida fue mantenida a 80°C durante 60 minutos, calculado a partir del comienzo de la adición de preparado seco de hierro. Luego la solución fue enfriada a la temperatura ambiente y el pH era de 7,4. El volumen de la solución fue ajustado a 150 ml con agua 20 destilada, después de lo cual la solución fue filtrada a través de filtro de placas Seitz número 1.250 y a través de filtro de membranas Millipore de 0,6 μ . La solución filtrada fue cargada en ampollas que fueron esterilizadas a 120°C durante 20 minutos. La solución para inyección obtenida con 25 tenía una cantidad total de 51,3 mg/ml de hierro; 0,91 ml

407332



de hierro ferroso: la viscosidad de la solución era de 1,7 cPs; y el pH de la solución era de 7,45. La resorción de hierro en los músculos de conejo después de 7 días era de 71%. Después de 24 horas, 24% del hierro administrado
5 había sido excrecionado en la orina.

Ejemplo 38. Preparación de polímero SEG 30-71 a partir de dulcita, lactona de ácido glucónico y epiclorhidrina

10 A un matraz de fondo redondo provisto de agitador, embudo de goteo, termómetro y refrigerador se añadieron, a 50°C,

30 ml de agua destilada,

12 g de NaOH,

30 g de lactona de ácido glucónico y

15 60 g de dulcita.

Se añadieron de modo continuo durante 48 minutos 40 ml de epiclorhidrina. La temperatura fue aumentada a 75°C durante 30 minutos y mantenida en este valor hasta 165 minutos. Después de 165 minutos la temperatura fue aumentada a 85°C. Tras 300 minutos la temperatura fue disminuida a 75°C. El tiempo se calcula a partir del comienzo de la adición de epiclorhidrina. La polimerización se llevó a ca
20 bo con agitación eficaz. Además de los reactivos arriba enu-
merados se añadieron las siguientes cantidades de NaOH y
25 epiclorhidrina:



12

407332

17 g de NaOH en forma sólida

10,1 g de NaOH disueltos en agua destilada hasta
14 ml

18 ml de epiclorhidrina.

5 La adición se llevó a cabo en porciones de acuerdo con la siguiente tabla:

	Tiempo (minutos)	Epiclorhidrina (ml)	NaOH, forma sólida (g)	NaOH, solución (ml)
10	60		1	
	75		1	
	90		1	
	120		2	
	150		2	
15	165		2	
	180	10	2	
	195		2	
	210		2	
	225		2	
20	240			2,8
	255			2,8
	270	8		
	285			2,8
	300			2,8
25	315			2,8

19.9.72



1972

407332

415 minutos después del comienzo de la adición de epíclorhidrina la mezcla de reacción fue enfriada a 60°C. Se añadieron lentamente, mientras se continuaban el enfriamiento y la agitación, 5 ml de HCl 4 M. A continuación se añadió HCl 6 M hasta pH 0,9. La mezcla de reacción acidificada fue filtrada y el residuo sobre el filtro fue lavado con 10 ml de etanol diluido con un volumen de agua. Los líquidos de lavado fueron mezclados con el producto filtrado que después de ello fue diluido con agua hasta un volumen de 200 ml excluyendo el volumen del etanol contenido en los líquidos de lavado. Se añadieron con agitación 500 ml de etanol al 99,5%, después de lo cual la mezcla fue dejada reposar durante la noche. Las aguas madres fueron decantadas y el resto, que consistía en un jarabe que contenía cristales, fue filtrado. El residuo sobre el filtro fue lavado con 30 ml de etanol, diluido a la misma concentración que las aguas madres. Los líquidos de lavado fueron mezclados con el producto filtrado, cuyo volumen original era de 93 ml. Se añadieron 9 ml de agua y 186 ml de etanol al 99,5%. Tras 90 minutos las aguas madres fueron decantadas del jarabe, de volumen 60 ml, que se había formado. El jarabe fue mezclado con 12 ml de agua y 120 ml de etanol al 99,5%. La mezcla fue dejada reposar durante 30 minutos. Las aguas madres fueron decantadas y el jarabe, volumen 55 ml, fue mezclado con 11 ml de agua y 110 ml de



407332

5 etanol al 99,5%. Después de 30 minutos se habían formado 50 ml de jarabe que fueron separados de las aguas madres. El jarabe fue lavado 3 veces con 25 ml cada vez de etanol al 99,5%, después de lo cual fue secado en vacío a 40°C durante 45 minutos con el fin de eliminar el etanol. El producto secado fue diluido con agua para formar 46 g de polímero SEG 30-71.

Análisis:

10 Pérdida de peso al secar 19,4%
Contenido de Na⁺ 3,5% calculado sobre muestra seca
Contenido de Cl⁻ 5,2% calculado sobre muestra seca.

15 Ejemplo 39. Preparación de composición seca de hierro SEM 11-72 que contenía polímero SEG 30-71 F 13 preparado a partir de dulcita, lactona de ácido glucónico y epíclorhidrina

20 Una cantidad de polímero SEG 30-71 F 13 correspondiente a 20 g de sustancia seca orgánica fue disuelta en 150 ml de agua destilada a la temperatura ambiente. Una solución que contenía 30 g de FeCl₃ · 6H₂O disueltos en 50 ml de agua destilada fue mezclada con la solución de polímero a la temperatura ambiente. A la mezcla obtenida se
25 añadieron con vigorosa agitación 720 ml de NaOH 1 M. Tras

19.9.72

407332



65 minutos a la temperatura ambiente, la temperatura de la
mezcla fue elevada a 80°C. La mezcla fue mantenida a 80°C
durante 20 minutos, después de lo cual fue enfriada a la
temperatura ambiente y filtrada a través de un filtro de
5 placas Seitz Ko2. El producto filtrado fue diluido a 1.000
ml con agua destilada, después de lo cual se añadieron con
vigorosa agitación 2.000 ml de etanol al 99,5%. El precipi-
tado obtenido fue separado por filtración y disuelto en
una mezcla de 300 ml de agua destilada, 6,8 g de polímero,
10 calculado como sustancia seca orgánica, y 10 ml de NaOH 1 M.
La temperatura fue elevada a 80°C y mantenida en este va-
lor durante 20 minutos a continuación de lo cual la solu-
ción fue enfriada a la temperatura ambiente. A la solución
enfriada se añadió HCl 1 M con vigorosa agitación hasta que
15 el pH fue de 6,4. La solución obtenida fue filtrada a tra-
vés de un filtro de placas Seitz EKS. El producto filtrado
fue diluido con agua destilada hasta 500 ml después de lo
cual se añadieron 1.000 ml de etanol al 99,5% con vigorosa
agitación. Tras 120 minutos el precipitado obtenido fue se-
20 parado por filtración y lavado con 50 ml de etanol, dilui-
do a la misma concentración que las aguas madres, y con 50
ml de etanol, diluido a 75%, y finalmente tres veces con
75 ml de etanol al 99,5%. El precipitado lavado fue secado
en vacío a 50°C.
25 Rendimiento: 20,5 g.

407332



Cantidad total de hierro: 30,3 %.

Ejemplo 40. Preparación de solución para inyección SEM 11-72 A a partir de composición SEM 11-72 A a partir de composición seca de hierro SEM 11-72.

15 A un matraz de fondo redondo, de volumen 500 ml, provisto de agitador, termómetro y refrigerador se añadieron 95 ml de agua destilada que fueron calentados a 80°C. Se añadieron al agua durante 5 minutos, con agitación, 18,2 g de preparado seco de hierro SEM 11-71. La temperatura de
110 la mezcla fue mantenida a 80°C durante 60 minutos calculado desde el comienzo de la adición del preparado seco de hierro. La solución obtenida fue enfriada a la temperatura ambiente, a continuación de lo cual fue diluida con agua destilada hasta 110 ml. La solución fue filtrada a continuación
115 a través de un filtro de placas Seitz 3/1250 y a través de filtro de membranas Millipore de 0,65 µ. El producto filtrado fue cargado en ampollas que fueron tratadas en autoclave a 120°C durante 20 minutos.

Análisis:

120 Contenido total de hierro 50,2 mg/ml
Contenido de hierro ferroso 0,8 mg/ml
Viscosidad 3,0 cPs
pH 7,8
Resorción de hierro en músculos de conejo
125 después de 7 días 89%

19.9.72

407332



Excreción de hierro en orina de conejo durante las primeras 24 horas después de la inyección 13%

5 Ejemplo 41. Preparación de polímero SEG 26-71 a partir de mannita, lactona de ácido glucónico y epíclorhidrina

A un matraz de fondo redondo provisto de agitador, embudo de goteo, termómetro y refrigerador se añadieron, a 45°C,

10 150 ml de agua destilada,
60 g de NaOH,
150 g de lactona de ácido glucónico,
300 g de mannita.

15 Se añadieron 350 ml de epíclorhidrina de modo continuo durante 50 minutos. La temperatura fue elevada a 85°C durante 60 minutos calculado desde el comienzo de la adición de epíclorhidrina. La polimerización se llevó a cabo con agitación eficaz. Además de los reactivos antes mencionados se añadieron las siguientes cantidades de NaOH y epíclorhidrina:

20 161 g de NaOH en forma sólida,
50,6 g de NaOH disueltos en agua destilada hasta 70 ml,
90 ml de epíclorhidrina.
25 La adición se llevó a cabo en porciones de acuerdo

407332 - b



do con la siguiente tabla:

	Tiempo (minutos)	Epiclorhidrina (ml)	NaOH, forma sólida (g)	NaOH, solución (ml)
5	60		5	
	75		10	
	90		12	
	105		18	
	120		18	
10	135		18	
	150		20	
	165		20	
	180	50		
	182		10	
15	195		10	
	210		10	
	225		10	
	240			14
	255			14
20	270	40		
	285			14
	300			14
	315			14

225

19.9.72

407332 25 OCT 1972



430 minutos después del comienzo de la primera adición de epiclorhidrina, la mezcla de reacción fue enfriada a 60°C. Se añadieron lentamente, continuando el enfriamiento y la agitación, 25 ml de HCl 4 M. Luego se añadió HCl 6 M hasta pH 0,4. La mezcla de reacción acidificada fue filtrada y el residuo sobre el filtro fue lavado con 100 ml de etanol diluido (una parte de etanol y una parte de agua destilada). Los líquidos de lavado fueron mezclados con el producto filtrado, que fue diluido con agua destilada hasta un volumen de 1.025 ml excluyendo el etanol contenido en los líquidos de lavado. Se añadieron con agitación 2.560 ml de etanol al 99,5%, a continuación de lo cual se dejó reposar la mezcla durante la noche. Las aguas madres fueron decantadas y el resto, que consistía en un jarabe que contenía cristales, fue separado por filtración. El residuo sobre el filtro fue lavado con 75 ml de etanol diluido con agua a la misma concentración que las aguas madres. Los líquidos de lavado fueron mezclados con el producto filtrado cuyo volumen original era de 750 ml. Se añadieron con agitación 150 ml de agua destilada y 1.500 ml de etanol al 99,5%. Tras 60 minutos las aguas madres fueron decantadas, dejando el jarabe que se formó, de volumen 370 ml. El jarabe fue mezclado con 74 ml de agua destilada y 740 ml de etanol al 99,5%. La mezcla fue dejada reposar durante 30 minutos. Las aguas madres fueron de-

407332



5 cantadas y el jarabe, de volumen 320 ml, fue mezclado con 32 ml de agua destilada y 160 ml de etanol al 99,5%. Tras 60 minutos las aguas madres fueron decantadas y el jarabe fue lavado 2 veces con 160 ml cada vez de etanol al 99,5% y 5 veces con 160 ml cada vez de acetona. El jarabe lavado fue secado en vacío a 45°C durante 2 horas con el fin de eliminar restos de acetona. Luego el producto secado fue diluido con agua destilada hasta 271 g con el fin de obtener un producto con una consistencia apropiada. Se obtuvo el polímero SEG 26-71.

Análisis:

Pérdida de peso al secar 19,9%

Contenido de Na⁺ 3,1% calculado sobre muestra seca

15 Contenido de Cl⁻ 4,5% calculado sobre muestra seca.

20 Ejemplo 42. Preparación de composición seca de hierro SEM 52-71 que contenía polímero SEG 26-71 F 11 preparado a partir de mannita, lactona de ácido glucónico y epiclohidrina

25 Polímero SEG 26-71 F 11, en cantidad correspondiente a 40 g de sustancia seca orgánica, fue disuelto en 300 ml de agua destilada a la temperatura ambiente. Se mezcló con la solución de polímero a la temperatura ambiente

407332



1972

una solución que contenía 60 g de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ disueltos en 100 ml de agua destilada. A la mezcla obtenida se añadieron con vigorosa agitación 1.440 ml de NaOH 1 M. Después de 75 minutos a la temperatura ambiente, la temperatura de la mezcla fue elevada a 80°C. La mezcla fue mantenida a esta temperatura durante 20 minutos, después de lo cual fue enfriada a la temperatura ambiente y filtrada a través de un filtro de placas Seitz 3/1250. El producto filtrado fue diluido a 1.930 ml con agua destilada, a continuación de lo cual se añadieron con vigorosa agitación 3.860 ml de etanol al 99,5%. El precipitado obtenido fue separado por filtración y disuelto en una mezcla de 600 ml de agua destilada, 5,5 g de polímero, calculado como sustancia seca orgánica, y 20 ml de NaOH 1 M. La temperatura fue elevada a 80°C y mantenida en este valor durante 35 minutos, después de lo cual la solución fue enfriada a la temperatura ambiente. A la solución enfriada se añadió HCl 2 M con vigorosa agitación hasta pH 6,9. La solución fue filtrada a través de un filtro de placas Seitz EKS. El producto filtrado fue diluido con agua destilada hasta 1.000 ml, a continuación de lo cual se añadieron 2.000 ml de etanol al 99,5% con vigorosa agitación. El precipitado obtenido fue separado por filtración y lavado con 100 ml de etanol, diluido a la misma concentración que las aguas madres, con 100 ml de etanol, diluido al 75%, y finalmente tres veces con 150 ml cada vez

407332



de etanol al 99,5%. El precipitado lavado fue secado en va
cío a 50°C.

Rendimiento: 36,2 g.

5 Contenido total de Fe: 29,3 % calculado con rela
ción a la muestra original.

Ejemplo 43. Preparación de solución para inyec-
ción SEM 52-71 A a partir de composi-
ción seca de hierro SEM 52-71

10 A un matraz de fondo redondo provisto de agita-
dor, termómetro y refrigerador se añadieron 100 ml de agua
destilada que habían sido calentados a 80°C. Se añadieron
al agua durante 5 minutos, con agitación, 17,05 g de prepa-
rado seco de hierro SEM 52-71. La temperatura de la mezcla
15 fue mantenida a 80°C durante 55 minutos calculado desde el
comienzo de la adición del preparado seco de hierro. La so-
lución obtenida fue enfriada a la temperatura ambiente, a
continuación de lo cual el pH fue ajustado a 7,1 con HCl
2 M. Luego la solución fue filtrada a través de un filtro
de placas Seitz 3/1250 y a través de un filtro de membranas
20 Millipore de 0,65 μ . El producto filtrado fue cargado en am
pollas que fueron tratadas en autoclave a 120°C durante 20
minutos.

407332



Análisis:

	Contenido total de Fe	45,4 mg/ml
	Contenido total de hierro ferroso	0,4 mg/ml
	Viscosidad	2,9 cPs
5	pH	7,4
	Resorción de hierro en músculos de conejo después de 7 días	94%
	Excreción de hierro en orina de conejo durante las 24 horas después de la inyección	2%

10 Ejemplo 44. Preparación de polímero SEG-35/71 a partir de sorbita, sacarosa y epíclorhidrina

15 A un matraz de fondo redondo, de volumen 5 litros, provisto con agitador, embudo de goteo, termómetro y refrigerador se añadieron, a 45°C,

150 ml de agua destilada,

34 g de NaOH,

300 g de sorbita y

150 g de sacarosa.

20 Después de ello se añadieron de modo continuo durante 55 minutos 200 ml de epíclorhidrina. La temperatura fue elevada a 75°C durante 20 minutos, calculado a partir del comienzo de la adición de la epíclorhidrina. La temperatura de 75°C es mantenida durante la polimerización, que
25 se lleva a cabo con agitación eficaz dado que la mezcla de

407332

-5 UCI



reacción se hace muy viscosa en la etapa final de la síntesis.

Los materiales abajo enumerados fueron añadidos en porciones de acuerdo con la siguiente tabulación.

- 5 85 g de NaOH en forma sólida
 20 g de NaOH disueltos en agua destilada hasta un
 volumen de 28 ml
 55 ml de epiclorhidrina
 250 ml de benceno y 200 ml de agua destilada fue
10 ron añadidos también debido a la creciente viscosidad de la
mezcla de reacción en el curso de la reacción.

407332

-5



	Tiempo (minutos)	Cantidad de epíclor hidrina añ dida (ml)	Cantidad de NaOH añadido (g)	Cantidad de solución de NaOH añadida (g)
5	60		5	
	75		10	
	90		10	
	105		10	
	120		10	
10	135		10	
	150	50		
	165		10	
	180		10	
	195		10	
15	210			14
	225			14
	240	5		
	246			se añaden 250 ml de benceno
20	248			se añaden 200 ml de agua des tilada

A 285 minutos comienza el enfriamiento de la mezcla de reacción simultáneamente con una lenta adición de 50 ml de HCl 4 M. Después de esto se añaden 100 ml de HCl

407332



6 M con lo cual el polímero forma una suspensión fácilmente
movible en la mezcla de benceno-agua. A 305 minutos la
temperatura es de 56°C en la mezcla de reacción y a 330 mi
nutos se hace cesar el enfriamiento. Entonces la temperatu
5 ra es de 30°C. Se añaden 70 ml de NaOH 2 M, a continuación
de lo cual se mide un pH menor de 0 después de 15 minutos.
La mezcla de reacción es filtrada a través de papeles de
filtro dobles. La filtración fue muy lenta y se dejó conti
nuar durante la noche. Al día siguiente se terminó la fil
10 tración y el producto filtrado había formado dos fases. So
bre el filtro queda una pequeña cantidad de un residuo adhe
rentes. Las diferentes fracciones son definidas del siguien
te modo.

Producto filtrado, fase de benceno F 1, desechado
15 Producto filtrado, fase acuosa F 2
Residuo sobre el filtro, F 3, desechado.

El F 2 era fuertemente opalescente y por lo tan
to fue filtrado a través de un filtro de placas Seitz Ko2.
El producto filtrado era todavía opalescente pero en un gra
20 do considerablemente disminuido, comparado con la opalescen
cia que existía antes de la filtración.

Designación: filtrado F 4, volumen 1070 ml.
El residuo sobre el filtro, F 5, cantidad disminu
ta, desechado.
25 El F 4 fue diluido con agua hasta 1.200 ml, el pH



407332

era de 0,02, se añadieron 3.000 ml de etanol al 99,5% con vigorosa agitación, a continuación de lo cual se dejó reposar la mezcla durante 60 minutos.

5 Designación: aguas madres F 6, desechadas.
Residuo F 7, volumen 750 ml.

El F 7 fue mezclado con 150 ml de agua destilada y 1500 ml de etanol al 99,5%.

La mezcla fue dejada reposar durante 2 horas.

10 Designación: aguas madres F 8.
Residuo F 9, volumen 650 ml.

El F 9 fue mezclado con 325 ml de agua destilada. La mezcla fue agitada durante 10 minutos y después de esto se añadieron 1.300 ml de etanol al 99,5%. La mezcla fue dejada reposar durante 30 minutos.

15 Designación: aguas madres F 10.
Residuo F 11, volumen 630 ml.

El F 11 fue mezclado con 315 ml de agua destilada y con 1260 ml de etanol al 99,5%, a continuación de lo cual se dejó reposar la mezcla durante 40 minutos.

20 Designación: aguas madres F 12.
Residuo F 13, volumen 500 ml.

El F 13 se mezcló con 100 ml de agua destilada y 1.000 ml de etanol al 99,5%. La mezcla fue dejada reposar durante 30 minutos.

25 Designación: aguas madres F 14.

407332



1972

Residuo F 15.

El F 15 fue lavado tres veces con 250 ml cada vez de etanol al 99,5%, a continuación de lo cual se secó en vacío a 50°C durante 60 minutos con el fin de eliminar restos del etanol. El F 15 seco fue diluido con agua destilada hasta 493 g y fue designado SEG 35/71 F 16.

Análisis de SEG 35/71 F 16.

Pérdida de peso al secar 32,7%

Contenido de Na^+ 4,7% calculado sobre muestra seca

Contenido de Cl^- 7,2% calculado sobre muestra seca.

El producto, SEG 35/71 F 16 fue utilizado como material de partida en la síntesis de SEG 36/71, en la que se llevó a cabo la reacción de cianhidrina.

Ejemplo 45. Preparación de polímero SEG 36/71 por reacción entre SEG 35/71 y cianuro de potasio

Materiales de partida:

I. 273 g de polímero SEG 35/71 F 16 de acuerdo con el ejemplo P 13- 9-71. Esta sustancia contiene grupos reductores correspondientes a 18 g de glucosa.

500 ml de agua destilada, 0,5 ml de NH_4OH al 25%.

II. Una solución de 15 g de KCN correspondientes al doble de la cantidad equivalente de glucosa más aproximada-



1972

407332

mente 10% de glucosa en exceso, calculado con relación a 18 g de glucosa, en 50 ml de agua destilada.

La solución I es añadida a un matraz de fondo redondo provisto de agitador magnético, embudo de goteo, termómetro y refrigerador con colector. La solución II es añadida a la solución I a la temperatura ambiente y se deja reposar durante 30 minutos. Luego la temperatura es elevada a 40°C y se mantiene en este valor durante 120 minutos. A continuación la solución es dejada enfriar y es dejada reposar a la temperatura ambiente durante 3 días. Seguidamente la temperatura es elevada a 70°C en 90 minutos, al tiempo que se hace pasar a través de la solución simultáneamente una corriente de aire. Tras 15 minutos a 70°C se interrumpe el calentamiento y se deja caer la temperatura a 30°C. Se añade HCl 2 M lentamente y con vigorosa agitación a un pH de alrededor de 6. Luego la solución es calentada nuevamente a aproximadamente 70°C con simultánea aireación. Después de estas operaciones repetidas de calentamiento y aireación, que se llevan a cabo durante 60 minutos, la solución es dejada enfriarse a la temperatura ambiente, a continuación de lo cual se ajusta el pH a aproximadamente 1 con HCl 2 M. La solución acidificada es dejada reposar al día siguiente, en que es calentada a 70°C durante 30 minutos. Después de enfriar, la solución fue ensayada en cuanto a la presencia de iones cianuro. El ensayo indicó que no



407332

estaban presentes iones cianuro. La solución fue evaporada en vacío hasta alrededor de la mitad de su volumen, después de lo cual el pH fue ajustado a 5 utilizando NaHCO_3 . Se añadieron con agitación 10 g de carbón activo. Tras 15 minutos la mezcla fue filtrada a través de un filtro de placas Seitz número Ko2. El filtro de placas fue lavado con agua destilada. Las aguas de lavado fueron mezcladas con el producto filtrado, después de lo cual la mezcla obtenida fue evaporada en vacío hasta alrededor de 250 ml. Se añadieron 2 volúmenes de etanol al 99,5%, a continuación de lo cual la mezcla fue dejada reposar durante 30 minutos. Después de ello se habían formado dos fases designadas del siguiente modo:

- Fase ligera : F 1
- Fase pesada : F 2, volumen 230 ml.
- La F 2 fue mezclada con 1/5 volúmenes de agua destilada y con 2 volúmenes de etanol al 99,5%. La mezcla fue dejada reposar durante 30 minutos, con lo que se formaron dos fases, designadas del siguiente modo:
- Fase ligera : F 3
- Fase pesada : F 4.
- La F 4 fue mezclada con 1/2 volúmenes de agua destilada y con 2 volúmenes de etanol al 99,5%. La mezcla fue dejada reposar durante 30 minutos, con lo que se separaron dos fases, designadas del siguiente modo:

19.9.72

407332

-5 OCT 1972



Fase ligera : F 5

Fase pesada : F 6, volumen 210 ml.

La F 6 fue mezclada con 21 ml de agua destilada y con 105 ml de etanol al 99,5%. Tras 30 minutos se decantó la fase ligera (F 7). La fase pesada (F 8) fue lavada dos veces con 105 ml de etanol al 99,5% y tres veces con acetona, después de lo cual se secó en vacío con el fin de eliminar restos de acetona. La fracción seca fue diluida con agua destilada hasta 231 g y fue designada SEG 36/71 F 9.

Análisis:

Pérdida de peso al secar 35,5%

Contenido de K^+ 3,3% calculado sobre muestra seca

Contenido de Na^+ 2,6% calculado sobre muestra seca

Contenido de Cl^- 6,2% calculado sobre muestra seca

Contenido de grupos carboxilo 0,54 miliequivalentes/g de sustancia seca orgánica

Ejemplo 46. Producción de preparado seco de hierro SEM 67-71 que contiene polímero
SEG 36-71 F 9

Una cantidad de polímero SEG 36-71 F 9 correspon



1972

407332

diente a 60 g de sustancia seca orgánica fue disuelta en 300 ml de agua destilada a la temperatura ambiente. Una solución que contenía 60 g de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ en 100 ml de agua destilada fue mezclada con la solución de polímero a la temperatura ambiente. A la mezcla obtenida se añadieron con 5 agitación 1000 ml de NaOH 1 M. Tras 70 minutos a la temperatura ambiente la temperatura de la mezcla fue elevada a 80°C. La mezcla fue mantenida a esta temperatura durante 20 minutos, después de lo cual fue enfriada a la temperatura ambiente y filtrada a través de un filtro de placas 10 Seitz Ko2. El producto filtrado fue diluido con agua destilada hasta 1900 ml, después de lo cual se añadieron con vigorosa agitación 3.800 ml de etanol al 99,5%. Tras 20 minutos el precipitado obtenido fue separado por filtración y 15 disuelto en una mezcla de 600 ml de agua destilada, 15 g de polímero, calculado como sustancia seca orgánica, y 20 ml de NaOH 1 M. La temperatura fue elevada a 80°C y mantenida en este valor durante 25 minutos, a continuación de lo cual la solución fue enfriada a la temperatura ambiente. A 20 la solución enfriada se añadió HCl 1 M con vigorosa agitación, hasta que se obtuvo pH 6,7. La solución fue filtrada a través de un filtro de placas Seitz EKS. El filtro de placas fue lavado con agua destilada, que fue mezclada con el producto filtrado. El pH de la mezcla fue ajustado de 7,7 25 a 7,3 utilizando HCl 1 M, a continuación de lo cual el vo-



1. 1972

407332

lumen fue ajustado a 1.000 ml con agua destilada. Se añadieron 2000 ml de etanol al 99,5% con vigorosa agitación. Tras 30 minutos el precipitado obtenido fue separado por filtración y lavado con 100 ml de etanol diluido a la misma concentración que las aguas madres y con 100 ml de etanol diluido a 75%, y finalmente tres veces con 150 ml cada vez de etanol al 99,5%. El precipitado lavado fue secado en vacío a 50°C.

Rendimiento: 74 g.

10 Contenido total de Fe: 22,8 % calculado con relación a la muestra original.

Ejemplo 47. Preparación de solución para inyección SEM 67/71 A

15 A un matraz de fondo redondo, de volumen 500 ml, provisto de agitador, termómetro y refrigerador, se añadieron 130 ml de agua destilada y se calentó a 80°C. 32,9 g del preparado seco de hierro SEM 67/71 obtenido en el ejemplo precedente fueron añadidos al agua durante 10 minutos con agitación. La temperatura de la mezcla fue mantenida en 20 80°C durante 70 minutos, calculado a partir del comienzo de la adición del preparado seco de hierro. Luego la solución obtenida fue enfriada a la temperatura ambiente y se ajustó el pH a 7,6 utilizando HCl 1 M, a continuación de lo cual el volumen fue ajustado a 150 ml con agua destilada. Después de esto la solución fue filtrada a través de un 25



1972

407332

filtro de placas Seitz Ko2 y a través de un filtro de vidrio Pyrex. El producto filtrado fue cargado en ampollas y tratado en autoclave a 120°C durante 20 minutos.

Análisis:

5	Cantidad total de Fe	50,5 mg/ml	
	Cantidad de Fe ²⁺	0,98 mg/ml	
	Viscosidad	10,7 cPs	
	pH	7,7	
10	Resorción de Fe en músculos de conejo después de 7 días		86%
	Excreción de Fe en orina de conejo durante las primeras 24 horas después de la inyección		2%

15 Ejemplo 48. Preparación de polímero P 5-8-69 a partir de glicerina, lactona de ácido glucónico y epíclorhidrina

A un matraz de fondo redondo de 3 litros provisto de agitador, embudo de goteo, termómetro y refrigerador se añadieron, a aproximadamente 40°C

20 150 ml de agua destilada,
60 g de NaOH,
150 g de lactona de ácido glucónico (al 99,5%) y
300 g de glicerina (al 99,5%).

25 La temperatura fue elevada a 75°C y esta temperatura fue mantenida durante toda la síntesis. Se añadieron

407332



972

400 ml de epíclorhídrina en porciones de 50 ml a 0, 15, 90, 150, 210, 255, 300 y 330 minutos después del momento de la primera adición de epíclorhídrina. Cada adición se realizó durante 10 minutos. Además de ello se añadieron 205 g de

5 NaOH en la forma de pastillas de acuerdo con el siguiente esquema: 5 g después de 15 minutos, 10 g después de 30, 45, 60, 75, 105, 120, 135, 165, 180, 195, 225, 240, 255, 270, 285, 300, 315, 330, 345 y 360 minutos después de la primera adición de epíclorhídrina. 390 minutos después de la

10 primera adición de epíclorhídrina la mezcla de reacción fue enfriada a 60°C. Se añadieron 50 ml de HCl 4 M y 212 ml de HCl 6 M al tiempo que se continuaba el enfriamiento a la temperatura ambiente. Después de estas adiciones de ácido el pH era de 1,0 y el volumen era de 1.180 ml. Se añadieron

15 con agitación 20 ml de agua destilada y 3000 ml de etanol (al 99,5%), después de lo cual la mezcla fue dejada sedimentarse durante la noche. Se formaron dos fases. La fase sólida blanca y cristalina precipitada fue separada de las aguas madres transparentes por filtración y se lavó

20 3 veces con 50 ml cada vez de etanol (al 99,5%). Los líquidos de lavado fueron mezclados con el producto filtrado, dando un volumen total de 3.900 ml. Se añadieron con vigorosa agitación 780 ml (1/5 volúmenes) de cloroformo. Después de 30 minutos todavía había sólo una fase y se añadió

25 una cantidad adicional de 468 ml de cloroformo. (La canti-



407332

dad de cloroformo requerida para obtener dos fases fue de-
terminada por valoración). Después de 3 horas la mezcla se
había separado en dos fases. La fase pesada (de volumen 500
ml) fue mezclada con 250 ml de etanol (al 99,5%) y con 83
5 ml de cloroformo (1/6 volúmenes de 500 ml). La mezcla fue
dejada reposar durante la noche con lo cual se formaron
dos fases. La fase pesada (de volumen 420 ml) contenía cris-
tales blancos que fueron eliminados por filtración. El pro-
ducto filtrado fue mezclado con 210 ml (1/2 volúmenes) de
10 etanol (al 99,5%) y 70 ml (1/6 volúmenes) de cloroformo.
Después de 2 horas la fase pesada formada (de volumen 330
ml) fue mezclada con 33 ml de agua destilada, 165 ml de
etanol (al 99,5%) y 55 ml de cloroformo. Tras 30 minutos la
fase pesada formada (volumen 280 ml) fue separada y mezcla-
15 da con 14 ml (1/20 volúmenes) de agua destilada y con 140
ml de acetona, después de lo cual fue secada en vacío a
40-50°C. Rendimiento: 162,2 g. (Ha de hacerse observar que
este rendimiento puede ser aumentado por evaporación y tra-
tamiento adicional de las fases ligeras).

20

Análisis:

Pérdida de peso al secar	5,2 %
Contenido de Na ⁺	2,6 % en peso/peso
Contenido de Cl ⁻	4,1 % en peso/peso



407332

Ejemplo 49. Producción de preparado seco de hierro SEM 57/69 a partir de polímero formado por glicerina, ácido glucónico y epíclorhidrina

5 51 g de polímero SEG 21-69 F 13 (producto final)
y 20 ml de ácido láctico fueron disueltos en 50 ml de agua
destilada. Se preparó una solución separada que contenía
80 g de NaOH en 400 ml de agua destilada. 40 ml de dicha so
lución de NaOH fueron añadidos a la solución de polímero y
10 ácido láctico. La mezcla obtenida fue calentada a 80°C con
agitación, después de lo cual se añadieron nueve porciones,
cada una de las cuales contenía 24 ml de solución de NaOH.
Tras cada adición de solución de NaOH se añadieron 14 ml de
solución de cloruro férrico preparada disolviendo 60 g de
15 $\text{FeCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ en 90 ml de agua destilada. Las dieciocho por
ciones de solución de NaOH y de solución de cloruro férrico
fueron añadidas durante 20 minutos. 5 minutos después de
ello se añadieron 45 ml de solución de NaOH, a continuación
de lo cual la temperatura fue mantenida en 80°C durante 25
20 minutos más, continuándose la agitación. Después de ello la
mezcla fue enfriada a 25°C y diluida a 550 ml con agua des
tilada. A la solución diluida se añadieron 1.100 ml de eta
nol al 99,5%. Tras 30 minutos las aguas madres fueron sepa
radas del precipitado que se había formado, y el precipita
25 do fue lavado con 200 ml de etanol diluido (etanol y agua

407332



1972

en la proporción de 2:1). El producto filtrado lavado fue
añadido en porciones durante 15 minutos y con vigorosa agi-
tación a 300 ml de agua destilada a una temperatura de
80°C. A continuación la temperatura fue mantenida en 80°C
5 durante 30 minutos más, con agitación. Después de ello la
solución fue enfriada a 25°C y el pH de la solución fue
ajustado a 6,1 con HCl 2 N. La solución neutralizada fue
filtrada a través de un filtro Seitz Ko2. La solución fue
diluída a 400 ml con agua destilada. Se añadieron 800 ml
10 de etanol al 99,5% al producto filtrado diluido, con vigo-
rosa agitación. Después de 30 minutos las aguas madres fue-
ron separadas del precipitado. El precipitado fue dejado
reposar durante 15 horas. A continuación el precipitado
fue disuelto en 250 ml de agua destilada y calentado a
15 80°C durante 30 minutos tal como se ha descrito anterior-
mente. Después de enfriar y filtrar a través de un filtro
Seitz 3/1250, la solución fue diluida hasta 250 ml con agua
destilada y se añadieron con agitación 750 ml de etanol al
99,5%. Tras 20 horas las aguas madres fueron separadas del
20 precipitado que se había formado y el precipitado fue lava-
do dos veces con 100 ml de etanol y agua (proporción 2:1)
y tres veces con etanol al 99,5%. El precipitado obtenido
fue secado en vacío, con lo que se obtuvieron 20,0 g de pre-
parado seco de hierro que contenía 26,9 % en peso de hie-
25 rro, calculado sobre preparado seco.

407332



Ejemplo 50. Preparación de solución para inyección SEM 57-69 A a partir de preparado seco de hierro SEM 57-69

5 17,7 g del preparado seco de hierro SEM 57-69 obtenido en el Ejemplo 49 fueron suspendidos durante 5 minutos a 80°C en 90 ml de agua destilada. La suspensión obtenida fue calentada en un autoclave a 120°C durante 20 minutos. Después de ello la mezcla obtenida fue filtrada a través de un filtro de placas Seitz 3/1250. El producto filtrado fue diluido con agua destilada hasta 90 ml, después de lo cual fue cargado en frascos para inyección que fueron esterilizados a 120°C durante 120 minutos. La solución obtenida contenía en total 47,3 mg de hierro/ml.; tenía un contenido de 0,2 mg/ml de hierro ferroso, una viscosidad de 12,5 cPs, una depresión del punto de congelación de 0,3°C y un pH de 6,6. La resorción en músculos de conejo después de inyección de 20 mg de hierro por kg de peso corporal era de 82% 7 días después de la inyección y la excreción en orina de conejo 24 horas después de la inyección era de 3%.

10

15

407332



El polímero utilizado en el presente invento y los métodos para su preparación se explican adicionalmente en las cláusulas que se dan seguidamente:

5 A.- Un polímero hinchable en agua fisiológicamente inócuo con capacidad de formar complejos con cationes de metales polivalentes, caracterizado porque está formado por a) al menos un ácido hidroxicarboxílico seleccionado del grupo que consiste en ácido arabónico, ácido glucónico y ácido glucoheptónico y sales y lactonas derivadas de éstos; b) al menos un alcohol polivalente seleccionado del grupo que consiste en glicerina, poliglicerinas, tetritas, pentitas, hexitas, heptitas, derivados parcialmente eterificados con grupos alcohol que contienen de 1 a 5 átomos de carbono de dichos alcoholes polivalentes, y derivados parcialmente eterificados con grupos hidroxialcohol que contienen de 1 a 5 átomos de carbono; y c) al menos un agente de polimerización seleccionado del grupo que consiste en dihalohidrinas y epihalohidrinas y diepóxidos derivados de éstas, y mezclas de los mismos.

10 15 20 B.- Un polímero de acuerdo con la cláusula A, caracterizado porque está constituido por ácido glucónico, sorbita y epiclорhidrina.

C. Un polímero de acuerdo con la cláusula A, caracterizado porque está constituido por sorbita, ácido arabónico y epiclорhidrina.

407332



D.- Un polímero de acuerdo con la cláusula A, ca
racterizado porque está constituido por glicerina, ácido
glucónico y epíclorhidrina.

5 E.- Un polímero de acuerdo con la cláusula A, ca
racterizado porque está constituido por pentaeritrita, áci
do glucónico y epíclorhidrina.

F.- Un polímero de acuerdo con la cláusula A, ca
racterizado porque está constituido por hidroxipropilsorbi
ta, ácido glucónico y epíclorhidrina.

10 G.- Un polímero de acuerdo con la cláusula A, ca
racterizado porque está constituido por dulcita, epíclorhi
drina y ácido glucónico.

15 H.- Un polímero de acuerdo con la cláusula A, ca
racterizado porque está constituido por mannita, epíclorhi
drina y ácido glucónico.

I.- Un polímero de acuerdo con la cláusula A, ca
racterizado porque el peso molecular medio, estimado por
filtración en gel, se encuentra dentro del margen de apro
ximadamente 700 a aproximadamente 5.000.

20 J.- Un polímero de acuerdo con la cláusula B, ca
racterizado porque el contenido de grupos carboxilo se en
cuentra dentro del margen de aproximadamente 0,2 a aproxi
madamente 1,5 miliequivalentes por g de polímero en forma
seca, excluyendo el peso de sodio y cloruro presentes.

25 K.- Un procedimiento para la preparación de un

407332



1972

polímero hinchable en agua, fisiológicamente inócuo, con capacidad de formar complejos con cationes de metales polivalentes, caracterizado por hacer reaccionar en solución a) al menos un ácido hidroxicarboxílico seleccionado del grupo que consiste en ácido arabónico, ácido glucónico y ácido glucoheptónico y sales y lactonas derivadas de éstos; b) al menos un alcohol polivalente seleccionado del grupo que consiste en glicerina, poliglicerina, tetritas, pentitas, hexitas, heptitas, derivados parcialmente eterificados con grupos alcoholilo que contienen de 1 a 5 átomos de carbono de dichos alcoholes polivalentes y derivados parcialmente eterificados con grupos hidroxialcoholilo que contienen de 1 a 5 átomos de carbono de dichos alcoholes polivalentes; y c) al menos un agente de polimerización seleccionado del grupo que consiste en dihalohidrinas y epihalohidrinas y diepóxidos derivados de éstas; a continuación de lo cual el producto de reacción, si se desea, es purificado por repetidas operaciones de precipitación y nueva disolución.

L.- Un procedimiento de acuerdo con la cláusula K, en que la reacción se lleva a cabo en solución acuosa alcalina.

M.- Un procedimiento de acuerdo con la cláusula K, en que la reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 20°C hasta el punto de ebullición de la



407332

mezcla de reacción.

N.- Un procedimiento de acuerdo con la cláusula K, en que la reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 75°C hasta aproximadamente 85°C.

5 O.- Un procedimiento de acuerdo con la cláusula K, en que el ácido hidroxicarboxílico se utiliza en la forma de una lactona.

P.- Un procedimiento de acuerdo con la cláusula K, en que el ácido hidroxicarboxílico se utiliza en la forma de una sal inorgánica.

10 Q.- Un procedimiento de acuerdo con la cláusula K, en que el ácido hidroxicarboxílico es utilizado en la forma de una sal de sodio.

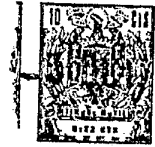
R.- Un procedimiento de acuerdo con la cláusula K, en que el ácido hidroxicarboxílico es ácido glucónico.

S.- Un procedimiento de acuerdo con la cláusula K, en que el ácido hidroxicarboxílico es ácido glucoheptónico.

20 T.- Un procedimiento de acuerdo con la cláusula K, en que el alcohol polivalente es una hidroxialcoholo inferior-hexita.

U.- Un procedimiento de acuerdo con la cláusula K, en que el alcohol polivalente es una hidroxialcoholo inferior-heptita.

25 V.- Un procedimiento de acuerdo con la cláusula



1972

407332

K, en que el alcohol polivalente es sorbita.

X.- Un procedimiento de acuerdo con la cláusula K, en que el agente de polimerización es epíclorhidrina.

5 Y.- Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas K-X, en que se hacen reaccionar ácido glucónico, sorbita y epíclorhidrina en solución acuosa alcalina y el producto de reacción es purificado por operaciones repetidas de precipitación y nueva disolución.

10 Z.- Un procedimiento de acuerdo con la cláusula Y, en que por cada mol de sorbita se utilizan de alrededor de 0,1 a alrededor de 1,0 moles de ácido glucónico y de alrededor de 0,05 a alrededor de 5 moles de epíclorhidrina.

15 AA.- Un procedimiento de acuerdo con la cláusula Z en que por cada mol de sorbita se utilizan de alrededor de 0,2 a alrededor de 1,0 moles de ácido glucónico y de alrededor de 0,1 a alrededor de 4 moles de epíclorhidrina.

20 AB.- Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas K-AA, en que el agente de polimerización y el álcali son añadidos separadamente en porciones a una solución alcalina del ácido hidroxí-carboxílico y del alcohol polivalente.

AC.- Un procedimiento de acuerdo con la cláusula AB, en que el álcali es hidróxido de sodio.

25 AD.- Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas K-AC, en que el producto polímero obte



1972

407332

nido es purificado por operaciones repetidas de precipitación y nueva disolución.

5 AE.- Un procedimiento de acuerdo con la cláusula AD, en que la precipitación se lleva a cabo utilizando un disolvente orgánico.

AF.- Un procedimiento de acuerdo con la cláusula AE, en que la precipitación se lleva a cabo utilizando etanol como agente de precipitación.

10 AG.- Modificación del procedimiento de acuerdo con la cláusula K caracterizado porque el ácido hidroxicarboxílico y el agente de polimerización son hechos reaccionar separadamente en solución ácida y el producto de reacción obtenido es hecho reaccionar en solución alcalina con el producto de reacción del alcohol polivalente y del agente de polimerización.

15 AH.- Modificación del procedimiento de acuerdo con la cláusula K para preparar un polímero hinchable en agua fisiológicamente inócua con capacidad de formar complejos con cationes de metal polivalente, caracterizado por que en una primera etapa se mezclan

- 20
- i) sacarosa;
 - ii) al menos un alcohol polivalente seleccionado del grupo que consiste en glicerina, poliglicerinas, tetritas, pentitas, hexitas, heptitas,

25

 - derivados parcialmente eterificados con



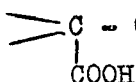
407332

grupos alcoholico que contienen de 1 a 5 átomos de carbono de dichos alcoholes polivalentes, y derivados parcialmente eterificados con grupos hidroxialcoholico que contienen de 1 a 5 átomos de carbono de dichos alcoholes polivalentes; y

5

iii) al menos un agente de polimerización seleccionado del grupo que consiste en dihalohidrinas y epihalohidrinas y diepóxidos derivados de éstas y mezclas de los mismos; a continuación de lo cual los grupos carbonilo >C=O en el polímero obtenido son convertidos en grupos >C - OH , haciendo reaccionar el polímero

10



15

con un cianuro; e hidrolizando el compuesto de cianhidrina así formado.

AI.- La utilización de un polímero de acuerdo con las cláusulas A-J como agente estabilizador para hierro férrico en soluciones para inyección proyectadas para inyección por vía intramuscular a mamíferos incluyendo los hombres.

20

AJ.- La utilización de un polímero preparado de acuerdo con las cláusulas K-AH como agente estabilizador para hierro férrico en soluciones para inyección proyectadas para inyección intramuscular a mamíferos incluyendo los hombres.

25

31



407332

- REIVINDICACIONES -

5

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 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

15

20

25

1ª.- Un procedimiento para la preparación de una composición acuosa que contiene hierro apropiada para administración por vía parenteral en medicina humana y veterinaria, el cual procedimiento está caracterizado porque a) un compuesto de hierro trivalente soluble en agua y b) un polímero hinchable en agua fisiológicamente inócuo, constituido por i) al menos un ácido hidroxicarboxílico seleccionado del grupo que consiste en ácido arabónico, ácido glucónico y ácido glucoheptónico y sales y lactonas derivadas de éstos; ii) al menos un alcohol polivalente seleccionado del grupo que consiste en glicerina, poliglicerinas, tetrítas, pentítas, hexítas, heptítas, derivados parcialmente eterificados con grupos alcoholilo que contienen de 1 a 5 átomos de carbono de dichos alcoholes polivalentes, y derivados parcialmente eterificados con grupos hidroxialcoholilo que

31 MAR 1975



407332

5 contienen de 1 a 5 átomos de carbono de dichos alcoho-
les polivalentes; y iii) al menos un agente de polime-
rización seleccionado del grupo que consiste en diha-
lohidrinas y epihalohidrinas y diepóxidos derivados de
éstas, y mezclas de los mismos, son hechos reaccionar
10 en solución acuosa, después de lo cual el pH de la mez-
cla de reacción es ajustado por adición de álcali de ma-
nera que al final de la reacción es de aproximadamente
10 a aproximadamente 14, a continuación de lo cual el pro-
ducto de reacción que contiene hierro es precipitado y,
si se desea, es purificado adicionalmente, posiblemente
por repetidas operaciones de disolución y precipitación
y a continuación, si se desea después de secar, es disuel-
to en agua en condiciones estériles.

15 2ª.- Un procedimiento de acuerdo con la rei-
vindicación 1ª, caracterizado porque el compuesto de hie-
rro trivalente es cloruro férrico.

20 3ª.- Un procedimiento de acuerdo con la rei-
vindicación 1ª, caracterizado porque el compuesto de hie-
rro trivalente es sulfato férrico.

4ª.- Un procedimiento de acuerdo con la rei-
vindicación 1ª, caracterizado porque el compuesto de hie-
rro trivalente es sulfato férrico-amónico.

25 5ª.- Un procedimiento de acuerdo con la rei-
vindicación 1ª, caracterizado porque el compuesto de hie-

31 MAR 1975

407332

5 rro trivalente es hecho reaccionar con un polímero cons-
tituido por i) al menos un ácido hidroxicarboxílico se-
leccionado del grupo que consiste en ácido glucónico y
ácido glucoheptónico y sales y lactonas derivadas de és-
tos, ii) al menos un alcohol polivalente seleccionado del
grupo que consiste en hexitas, heptitas, derivados par-
cialmente eterificados con grupos alcohilo que contienen
de 1 a 5 átomos de carbono de hexitas y heptitas, y hexi-
tas y heptitas parcialmente eterificadas con grupos hidroxial
10 cohilo que contienen de 1 a 5 átomos de carbono; y iii)
al menos un agente de polimerización seleccionado del gru-
po que consiste en dihalohidrinas y epihalohidrinas y die-
póxidos derivados de éstas; y mezclas de los mismos.

15 6ª.- Un procedimiento de acuerdo con la rei-
vindicación 1ª, caracterizado porque el compuesto de hie-
rro trivalente es hecho reaccionar con un polímero cons-
tituido por sorbita, ácido glucónico y epiclорhidrina.

20 7ª.- Un procedimiento de acuerdo con la rei-
vindicación 1ª, caracterizado porque el compuesto de hie-
rro trivalente es hecho reaccionar con un polímero cons-
tituido por sorbita, ácido arabónico y epiclорhidrina.

25 8ª.- Un procedimiento de acuerdo con la rei-
vindicación 1ª, caracterizado porque el compuesto de hie-
rro trivalente es hecho reaccionar con un polímero cons-
tituido por glicerina, ácido glucónico y epiclорhidrina.



407332

5 9ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado porque el compuesto de hierro trivalente es hecho reaccionar con un polímero constituido por pentaeritrita, ácido glucónico y epíclorhidrina.

10 10ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado porque el compuesto de hierro trivalente es hecho reaccionar con un polímero constituido por hidroxipropilsorbita, ácido glucónico y epíclorhidrina.

15 11ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado porque el compuesto de hierro trivalente es hecho reaccionar con un polímero constituido por dulcita, epíclorhidrina y ácidos glucónico.

20 12ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado porque el compuesto de hierro trivalente es hecho reaccionar con un polímero constituido por mannita, epíclorhidrina y ácido glucónico.

25 13ª.- Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 12ª, en que la reacción entre el compuesto férrico y el polímero se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 0°C hasta aproximadamente 100°C.

31



407332

5 14ª.- Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 13ª, en que la reacción entre el compuesto férrico y el polímero se lleva a cabo a un pH que es aumentado sucesivamente hasta un valor de aproximadamente 10-14.

10 15ª.- Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 14ª, en que el complejo de hierro formado es precipitado al menos una vez con etanol, después de lo cual el complejo de hierro precipitado es separado de la mezcla.

16ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, en que se incorpora ácido láctico en la mezcla de reacción.

15 17ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, en que el compuesto férrico es solución acuosa y álcali en solución acuosa son añadidos separadamente a una solución acuosa del polímero y ácido láctico.

20 18ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, en que el álcali en solución acuosa es añadido a una solución acuosa que contiene el polímero y el compuesto férrico.

25 19ª.- Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1ª y 18ª, en que se añade polímero adicional en solución alcalina a cada nueva disolución del complejo de hierro.

31 MAR 1975



407332

20^a.— Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1^a, caracterizado porque el compuesto de hierro trivalente es hecho reaccionar en solución acuosa con un polímero que es constituido haciendo reaccionar en una primera etapa i) sacarosa; ii) al menos un alcohol polivalente seleccionado del grupo que consiste en glicerina, poliglicerinas, tetritas, pentitas, hexitas, heptitas, derivados parcialmente eterificados con grupos alcohol que contienen de 1 a 5 átomos de carbono de dichos alcoholes polivalentes, y derivados parcialmente eterificados con grupos hidroxialcohol que contienen de 1 a 5 átomos de carbonos de dichos alcoholes polivalentes; y iii) al menos un agente de polimerización seleccionado del grupo que consiste en dihalohidrinas y epihalo-

5

10

15

20

nilo $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ > \text{C} \end{matrix}$ en el polímero obtenido son convertidos

en grupos $\begin{matrix} \text{OH} \\ | \\ > \text{C} \\ | \\ \text{COOH} \end{matrix}$ haciendo reaccionar el polímero

con un cianuro e hidrolizando el compuesto de cianhidrina así formado.

21^a.— Un procedimiento para la preparación

25-3-75



407332

de una composición acuosa que contiene hierro.

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

5

Esta Memoria consta de ciento sesenta y tres hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 31 MAR. 1975

P.A. Alberto de Eizaburu
Por Poder.

10

25-3-75

VGD

160

40000

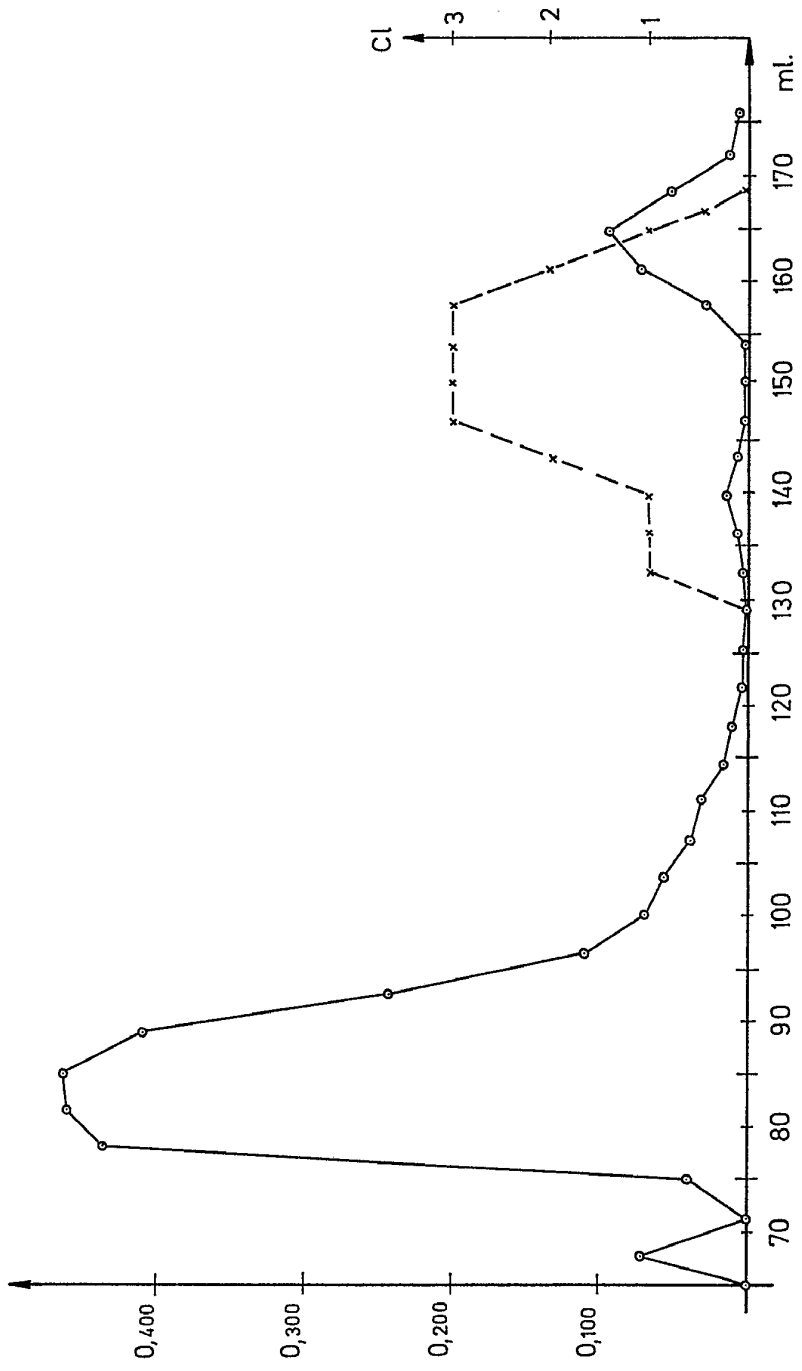


FIG.1

Antikörper
Pflanzens
160

40777

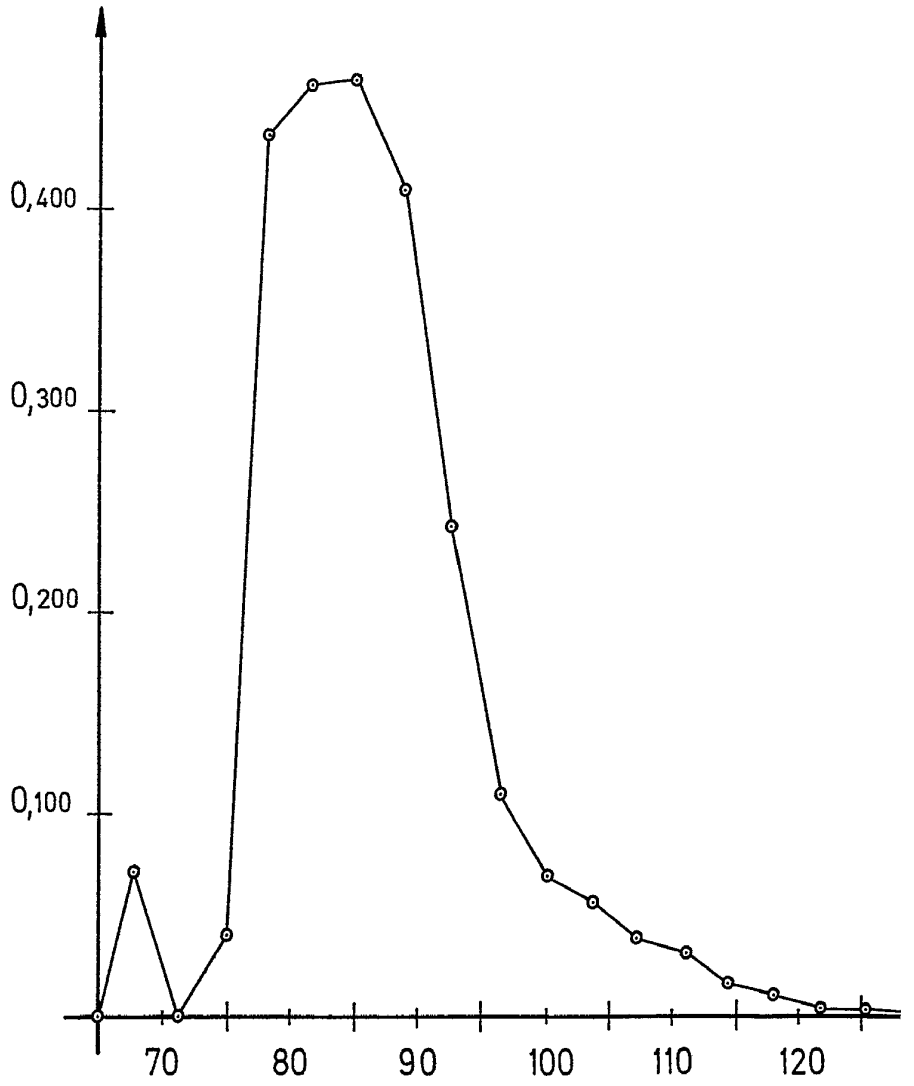


FIG.1

I/IV

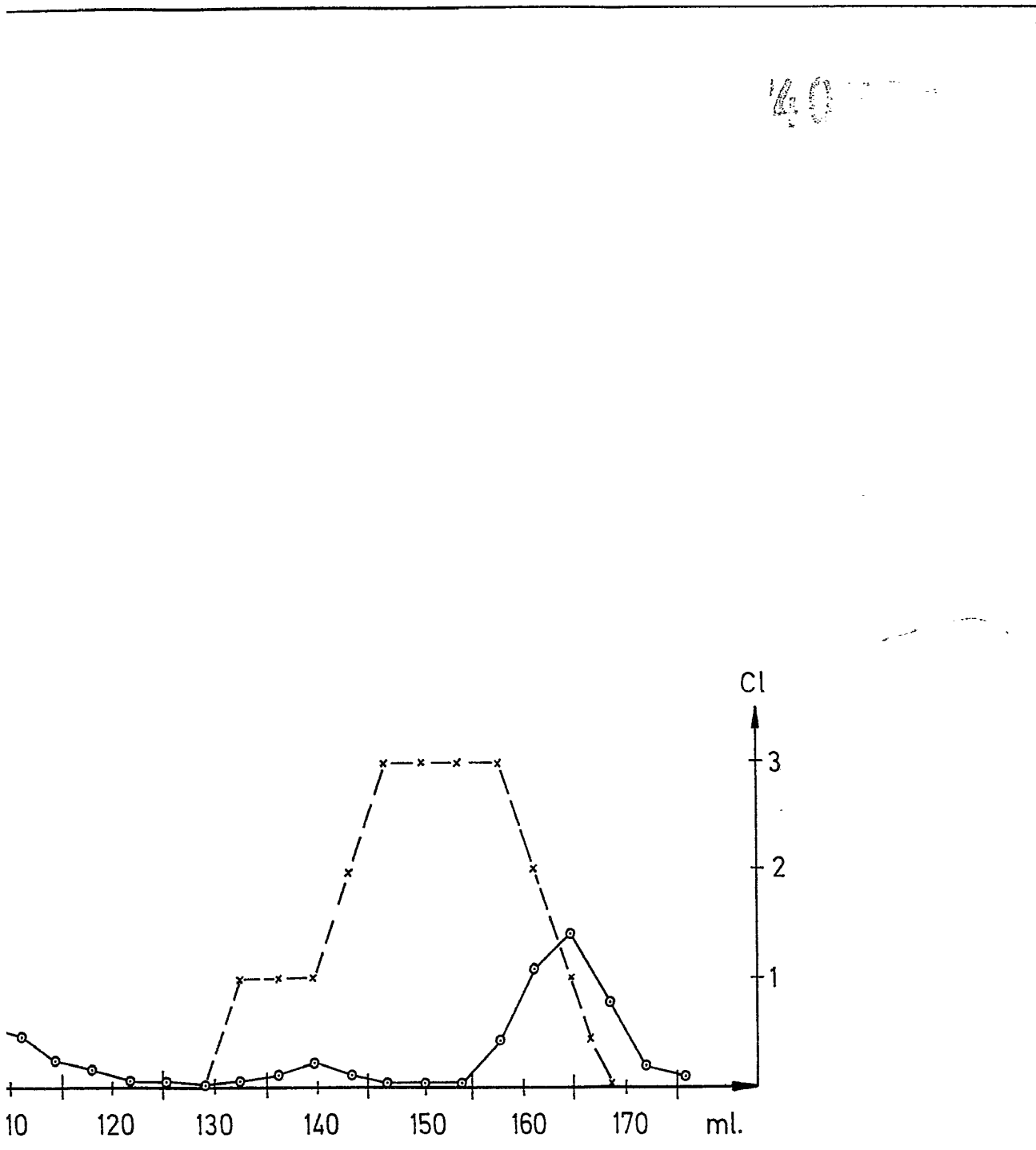


FIG.1

ALL INFORMATION CONTAINED
HEREIN IS UNCLASSIFIED

407332

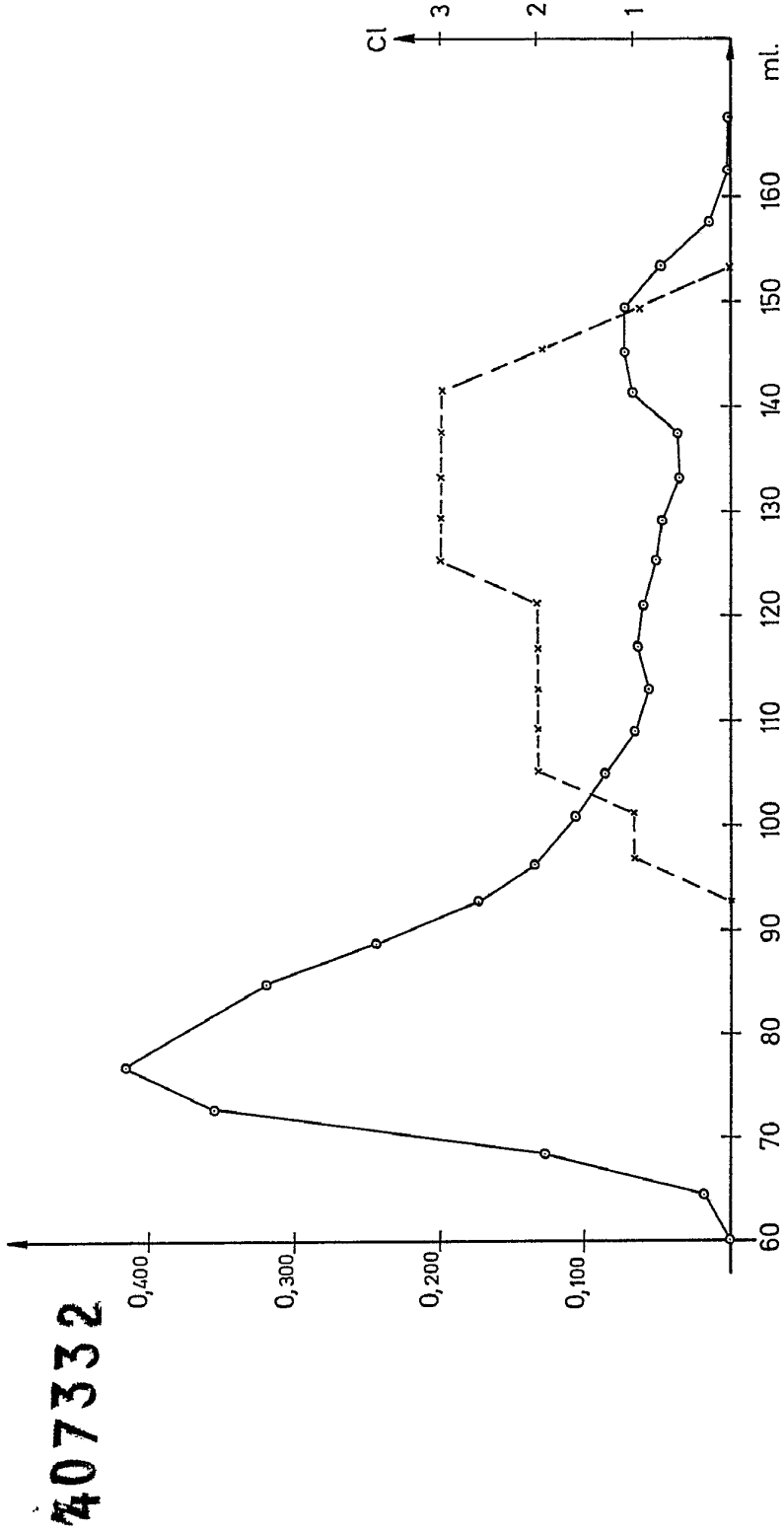


FIG. 2

ANALYSIS SCHEMATIC
FOR HYDRA

407332

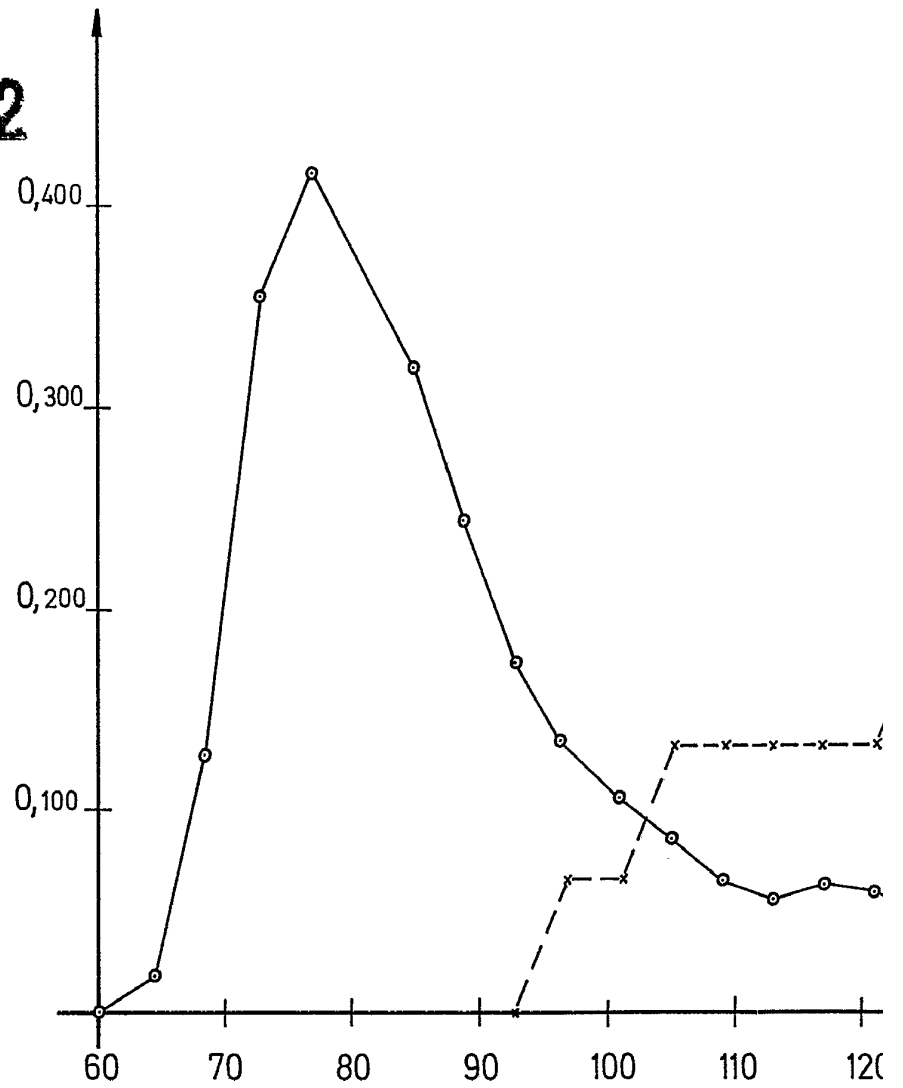


FIG. 2

II/IV

407332

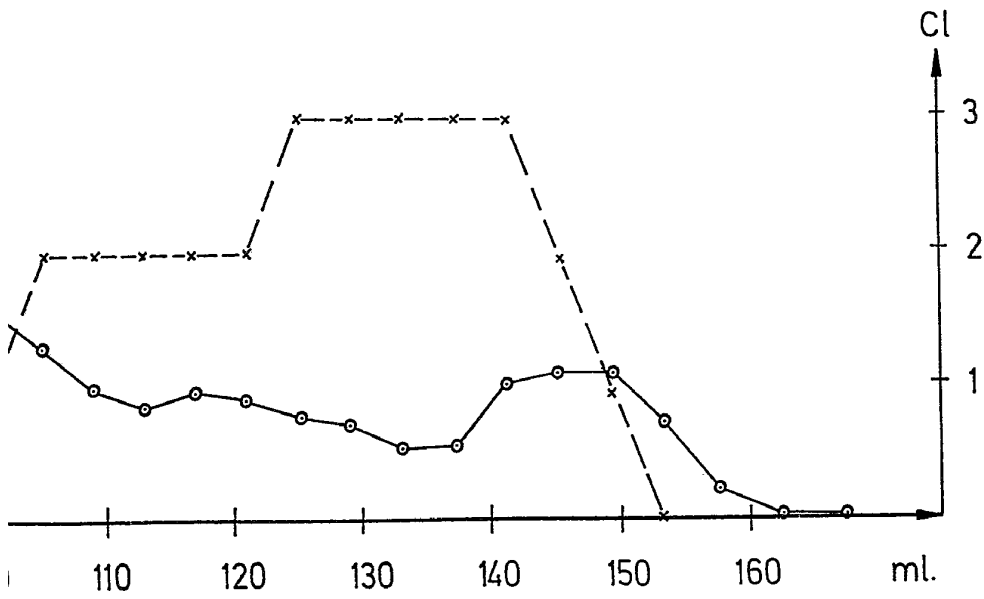


FIG. 2

ATTORNEY IN CHARGE
FOR RECTOR

4/10/52

0.10

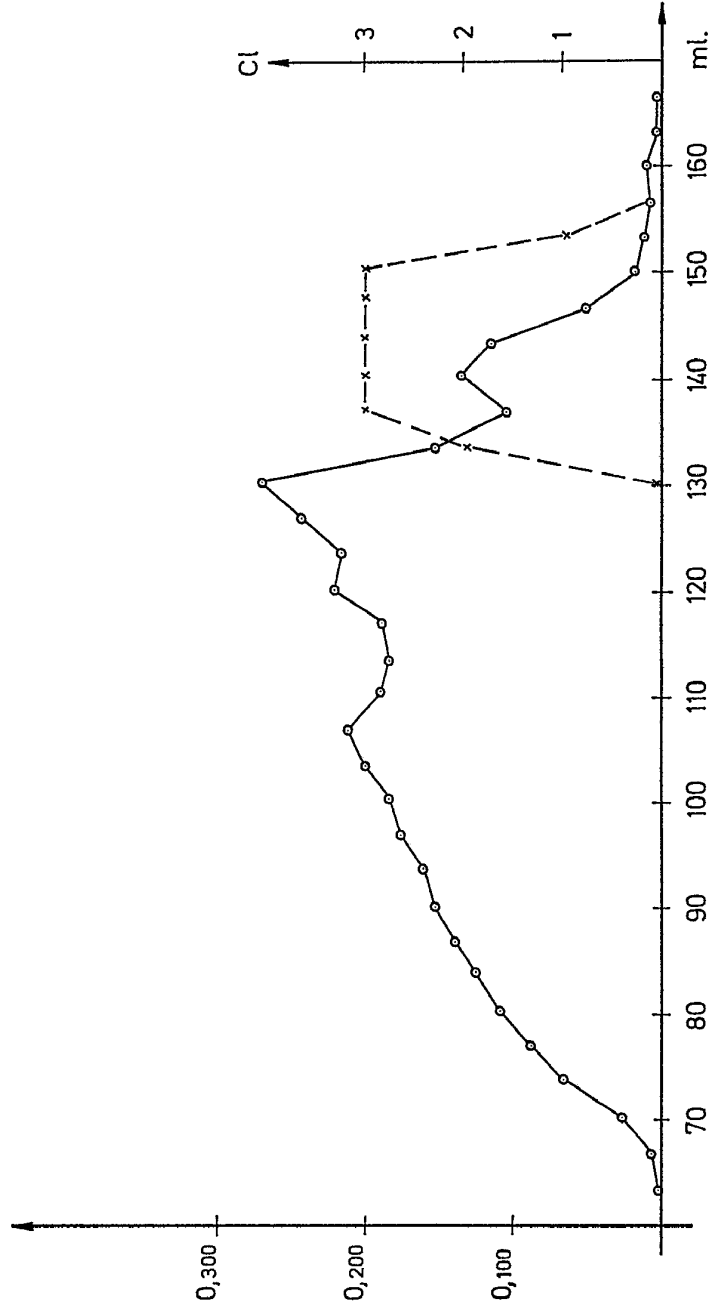


FIG.3

4/10/52
E. E. E. E. E.
P. 52.122

407772

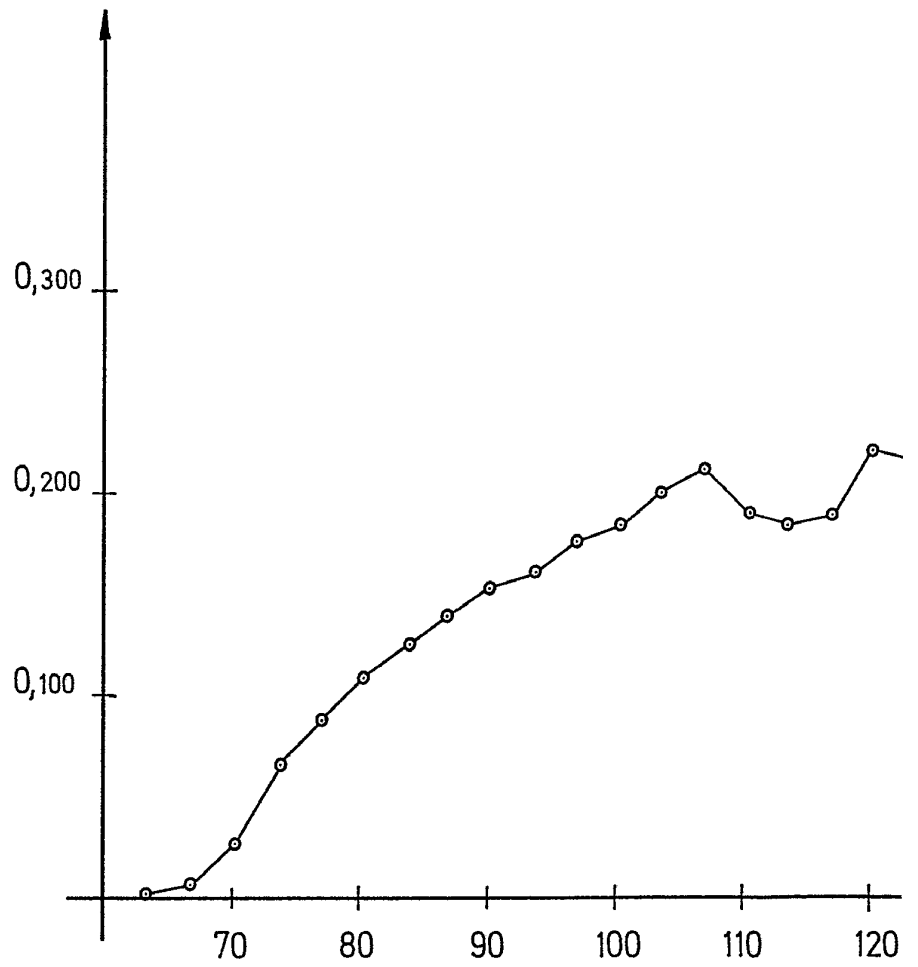


FIG.3

407332

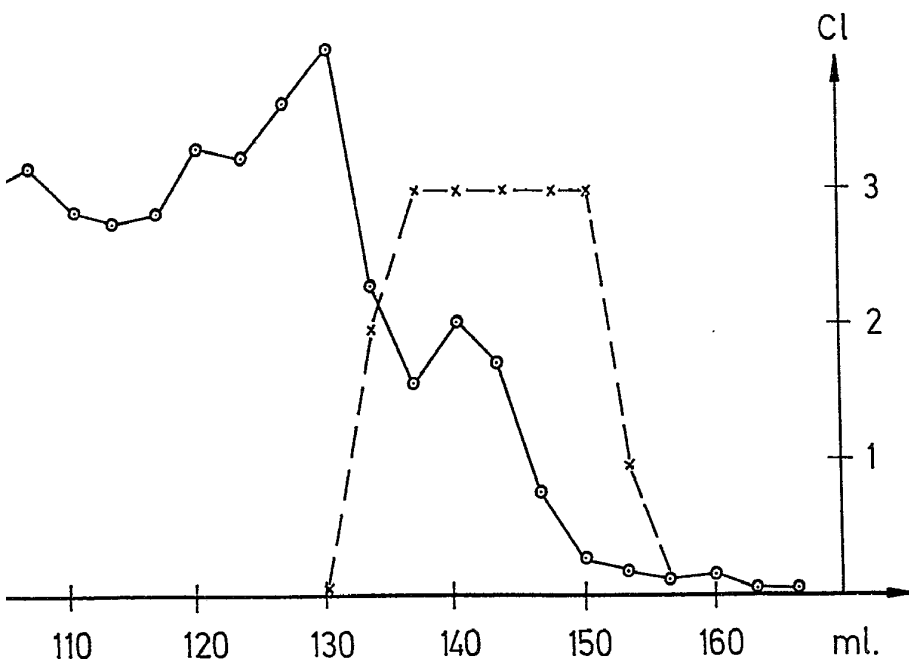


FIG.3

ALBERT G. BURBANK
FED. BUREAU OF INVESTIGATION

01132

01132

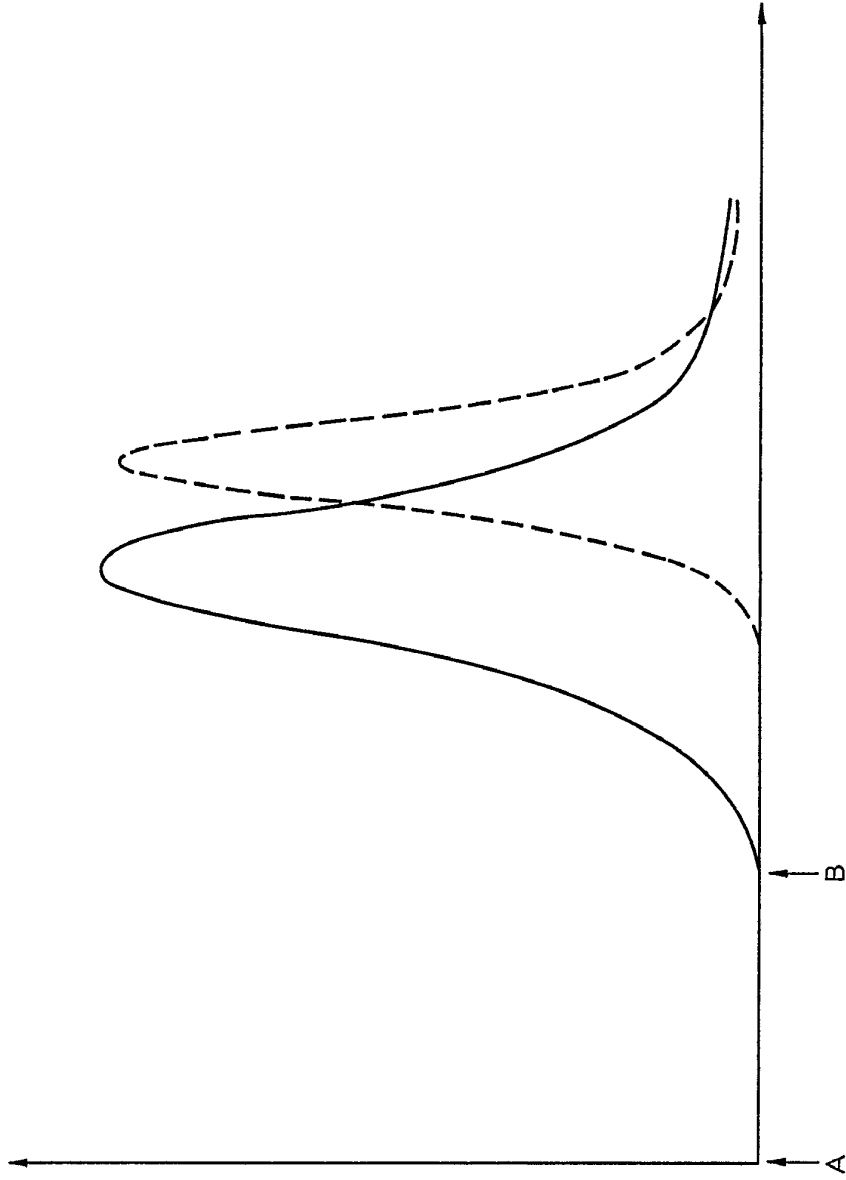
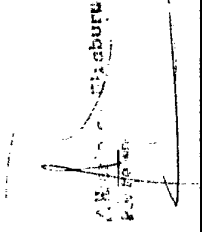


FIG.4



407332

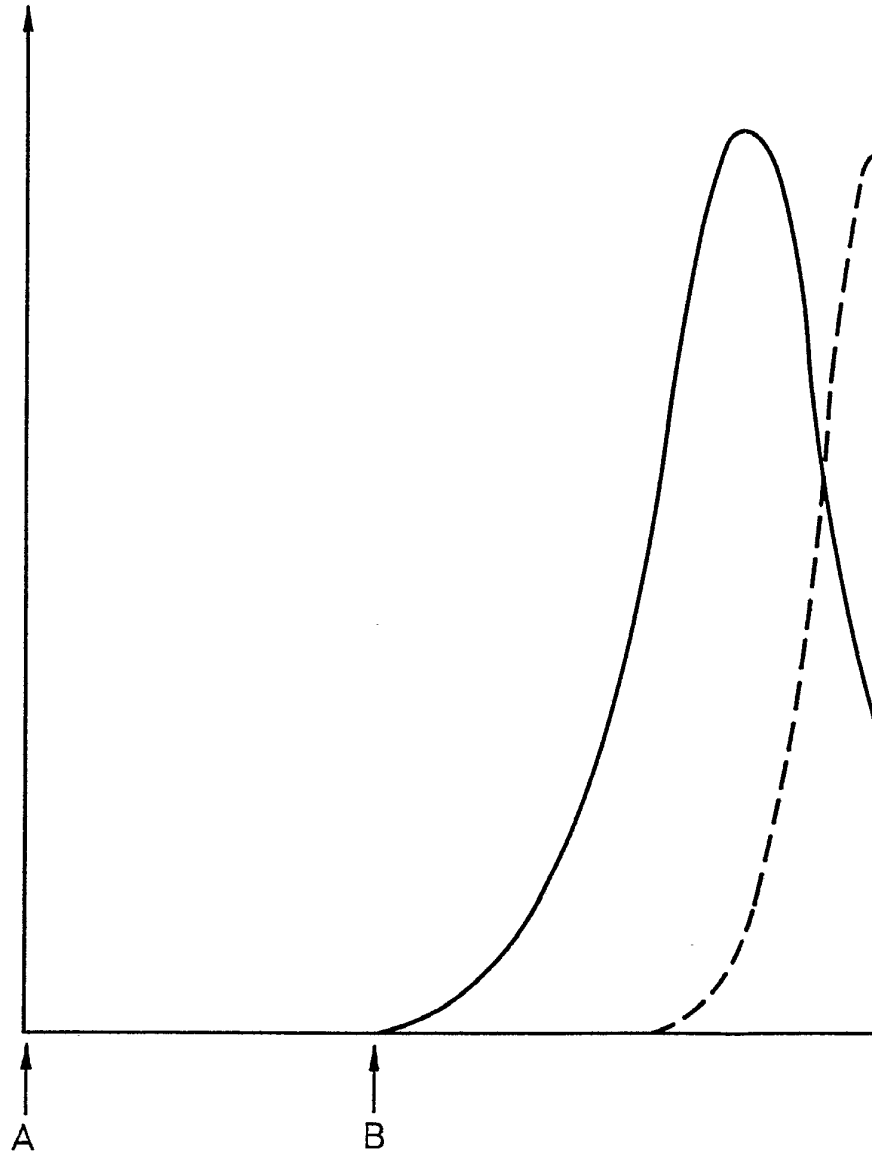


FIG.4

407332

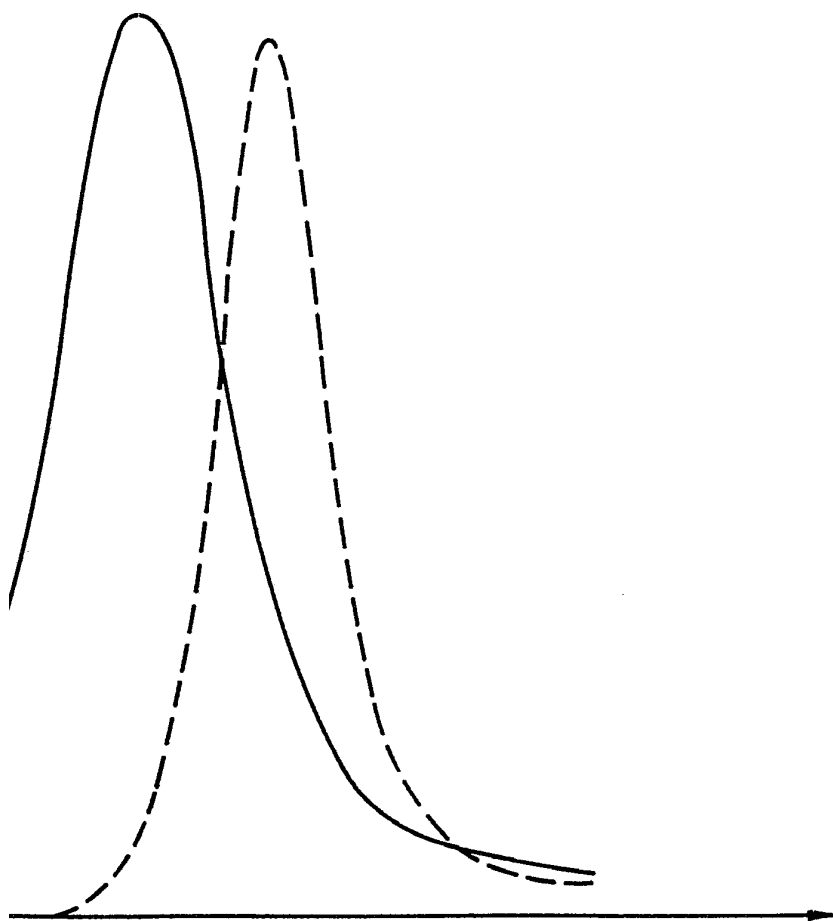


FIG.4

AMERICAN SIGNATURE
PER TO CH
[Handwritten signature]