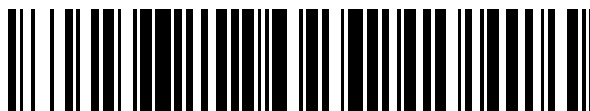


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 453**

51 Int. Cl.:

C07H 23/00 (2006.01)

C08B 37/02 (2006.01)

A61K 31/715 (2006.01)

C07F 15/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06722307 .3**

96 Fecha de presentación: **12.04.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1876187**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.01.2008**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de complejos polinucleares de hidróxido férrico-sacárido**

30 Prioridad:

26.04.2005 CN 200510025417

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

10.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

10.12.2012

73 Titular/es:

**CHONGQING PHARMACEUTICAL RESEARCH
INSTITUTE CO., LTD. (100.0%)
565, TUSHAN ROAD NAN'AN DISTRICT
CHONGQING 400061, CN**

72 Inventor/es:

**XIAO, JINMAI;
DENG, JIE;
FENG, JINHUA y
XIAO, BO**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 392 453 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimientos para la preparación de complejos polinucleares de hidróxido férrico-sacárido

5 Campo de la invención

La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un complejo polinuclear de hidróxido férrico-sacárido, especialmente un procedimiento que puede usarse para preparar un complejo polinuclear de hidróxido férrico-sacárido con un peso molecular y un punto isoeléctrico controlables.

10

Antecedentes de la invención

La anemia por deficiencia de hierro se conoce como anemia microcítica hipocrómica, una de las anemias más populares en todo el mundo, que está causada por el almacenamiento insuficiente de hierro en el cuerpo en una medida que afecta a la síntesis de hemoglobina.

15

La deficiencia de hierro puede estar causada por diversos factores, tales como la ingesta insuficiente de hierro, un aumento del consumo de hierro, pérdida excesiva de hierro, mala absorción de hierro, o un aumento de la pérdida de hierro libre, etc. La forma más eficaz de tratar la anemia por deficiencia de hierro es reponer el hierro. La forma de reponer el hierro comprende suplementos de hierro por vía oral, que son generalmente sales de hierro de un pequeño peso molecular, tales como sulfato ferroso, gluconato ferroso, lactato ferroso y similares; o hierro parenteral, que son típicamente complejos de hierro y un sacárido, incluyendo un polisacárido, un oligosacárido o un monosacárido, tales como hierro dextrano, hierro sacarosa (publicado en la USP actual y la Farmacopea China), y gluconato férrico sódico, debido a su buena solubilidad y su relativamente baja toxicidad tras su administración parenteral.

25

Aunque la administración por vía oral de hierro es la forma principal de reponer el hierro, a veces es especialmente ventajoso con respecto a la suplementación de hierro por vía parenteral, por ejemplo, cuando la administración oral de hierro es inadecuada, la terapia con hierro por vía oral es ineficaz, o cuando hay una urgente necesidad de corregir rápidamente la anemia por deficiencia de hierro. En particular, el hierro por vía parenteral se utiliza cada vez más a menudo para remplazar la administración oral en el tratamiento de la anemia renal. Como se informó en las guías de práctica clínica para el tratamiento de anemia por insuficiencia renal crónica realizadas por la U.S. National Kidney Foundation Dialysis Outcome Quality Initiative, NKF-DOQI en 1997: "Cuando se administra epoyetina a un paciente con disfunción renal crónica (DRC), es necesario mantener el valor del Ht al 33 – 36 % (que corresponde a un nivel de Hb de 11 – 12 g/dl), por lo tanto se debe administrar hierro suplementario para prevenir la deficiencia de hierro y para mantener el adecuado almacenamiento de hierro. La administración oral de hierro no puede mantener un nivel suficiente de hierro en pacientes adultos antes de la hemodiálisis, los pacientes de hemodiálisis domiciliaria y los pacientes de diálisis peritoneal (DP) *in vivo*. El hierro puede administrarse por vía oral a un paciente de hemodiálisis, pero es poco probable que el paciente mantenga una TSAT por encima del 20 %, la ferritina sérica en un nivel superior de 100 ng/ml, y un valor de Ht del 33 % al 36 % (un nivel de Hb de 11 a 12 g/dl). Para lograr y mantener un valor de Ht del 33 % al 36 % (un nivel de Hb de 11 a 12 g/dl), la mayoría de los pacientes de hemodiálisis requerirá una inyección de hierro por vía intravenosa de forma regular. Sin embargo, el uso de hierro dextrano provocará una respuesta alérgica independiente de la dosis (0,7 % – 1 %), que incluso amenaza gravemente la vida de los pacientes. En 1991 – 1999, más de 30 pacientes murieron debido a respuestas alérgicas al hierro dextrano. Mientras, la tasa de incidencia de alergia severa causada por la administración de hierro sacarosa y gluconato férrico sódico es aparentemente menor que la causada por la administración de hierro dextrano. Entre 450.000 pacientes que habían sido tratados con inyección de hierro sacarosa de la marca comercial Venofer® durante 1992 – 1999 se registraron 27 casos que mostraban una reacción alérgica, de los cuales sólo 8 casos fueron graves (<http://www.hcfa.gov/coverage/8b3-11.htm>), así el hierro dextrano está siendo sustituido gradualmente por hierro sacarosa.

50

Los complejos polinucleares de hidróxido férrico-sacárido a los que se hace referencia en este documento no incluyen complejos de polisacáridos de alto peso molecular, tales como dextrano e hidróxidos férricos, a menos que se indique otra cosa específicamente en el contexto.

55

El hierro sacarosa es un complejo polinuclear de hidróxidos férricos sacarosa que tiene un alto peso molecular, y el peso molecular relativo Pm (peso molecular promedio en peso) de un producto disponible en el mercado (Venofer®) es de 34.000 – 60.000 Daltons. Algunas referencias bibliográficas informaron que los pesos moleculares de complejos de hierro-sacárido son relevantes para sus parámetros de farmacodinámica y los efectos secundarios,

tales como alergia durante su aplicación clínica. Si sus pesos moleculares son demasiado altos o demasiado bajos, causarán efectos secundarios. Por lo tanto, para tales complejos de hierro-sacárido, es muy importante controlar su peso molecular dentro de un rango adecuado con el fin de garantizar la seguridad y eficacia en su aplicación clínica, así como la homogeneidad de la calidad del producto. Las especificaciones para la inyección de hierro sacarosa se registran en la 27ª versión de la USP, que especifica el intervalo del peso molecular relativo de hierro sacarosa (Pm 34.000 – 60.000 Daltons, Pm/Pn < 1,7, siendo Pn el peso molecular promedio en número) y procedimientos para la determinación del mismo.

Sin embargo, aunque el hierro sacarosa se ha comercializado durante muchos años, hay pocos informes acerca de sus procedimientos de preparación. Nissim (The Lancet, 23 de abril de 1949, pág. 686 – 689) desveló un procedimiento para la preparación de hierro sacarosa, y mencionó el control del punto isoeléctrico del hierro sacarosa. Se demostró que la toxicidad del hierro sacarosa aumentó cuando el punto isoeléctrico fue demasiado alto o demasiado bajo, pero no se mencionó el control del peso molecular del mismo. En las especificaciones de una inyección líquida de hierro sacarosa realizadas en la 27ª versión de la USP, se especifica el punto isoeléctrico como de 4,4 – 5,3.

La publicación de patente N° WO 2005000210 describió un procedimiento para la preparación de un complejo de hierro-sacárido con un peso molecular absoluto por encima de 25.000 Daltons, en el que se calienta una solución o dispersión acuosa que contiene iones de hierro e iones de hidroxilo junto con un sacárido en condiciones alcalinas durante un tiempo determinado para permitir que el complejo de hierro-sacárido alcance un peso molecular deseado. Sin embargo, con la excepción de que el peso molecular absoluto del complejo resultante se determinó en el mismo, el procedimiento de preparación divulgado en el mismo no tiene diferencias significativas con respecto al mencionado en la bibliografía publicada. Tampoco el documento WO 2005000210 desveló cómo controlar el peso molecular del complejo con más precisión, o cómo controlar su punto isoeléctrico. Por lo tanto, los expertos en la técnica tampoco pueden producir productos que cumplan los requisitos de la USP ni garantizar la seguridad de los productos de acuerdo con las técnicas divulgadas en el documento WO 2005/000210.

En la publicación de patente publicada N° WO 2005/000210, el peso molecular del complejo de hierro-sacárido se controla por el calentamiento de una mezcla de hierro y un sacárido en condiciones alcalinas durante un tiempo determinado hasta alcanzar un peso molecular deseado. Específicamente, el documento WO 2005000210 enseña que, cuando el peso molecular del complejo es mayor que el deseado se puede añadir sacárido para reducirlo. Sin embargo, esto es desventajoso durante el procedimiento de fabricación del fármaco ya que la adición cambiará el contenido de sacárido en el producto, que tiene que estar limitado a un intervalo específico, por ejemplo, del 26 % al 34 % como se estipuló en la 27ª versión de la USP. Al parecer, el procedimiento como se desveló en el documento WO 2005/000210 tiene una capacidad limitada para controlar el intervalo del peso molecular del producto. Además, en el documento WO 2005/000210, también se menciona que, cuando la mezcla de hierro-sacárido se calienta a una temperatura de punto de agregación, el peso molecular del producto tenderá a aumentar o disminuir con el tiempo dependiendo de la diferencia en el contenido de sacárido en el producto. Claramente, será difícil aplicar el procedimiento para su uso en la elaboración de un complejo de hierro-sacárido con un alto peso molecular cuando el contenido de sacárido es alto.

El documento DE 3844065 divulga complejos glucosídicos de hierro II y hierro III, que se preparan haciendo reaccionar hidróxido de hierro II y/o hidróxido de hierro III con sacáridos reducidos o no reducidos en condiciones alcalinas para su uso como productos farmacéuticos. El documento IN 187116 describe un procedimiento mejorado para la elaboración de óxido de hierro sacárido en forma de polvo en un medio acuoso para su uso en una preparación de comprimido o jarabe. El documento US 2003/0216566 divulga un procedimiento para la preparación de un complejo de gluconato férrico sódico en sacarosa. El documento WO 2005/116040 divulga un procedimiento para la preparación de un complejo de hierro sacarosa mezclando una sal de hierro en una solución acuosa a baja temperatura con sacarosa y una base inorgánica.

Resumen de la invención

El primer problema técnico a resolver en la presente invención es divulgar un procedimiento para la preparación de un complejo polinuclear de hidróxido férrico-sacárido con un peso molecular y punto isoeléctrico controlables, superando de este modo los defectos de la incapacidad para controlar con precisión el peso molecular relativo y el punto isoeléctrico del producto, y satisfacer así las demandas del estado de la técnica.

El segundo problema técnico a resolver en la presente invención es desvelar un hidróxido férrico polinuclear para la preparación de dicho complejo polinuclear de hidróxido férrico -sacárido.

El concepto técnico de la presente invención radica en el siguiente hallazgo:

5 Cuando el sacárido que participa en la reacción es un sacárido de bajo peso molecular, tal como un monosacárido o disacárido, la etapa clave de controlar con precisión el peso molecular final del complejo de hierro-sacárido no es la etapa de adición o composición del hidróxido férrico con sacárido como se creía anteriormente.

10 Generalmente, al preparar un complejo de hierro-sacárido, un protocolo es preparar en primer lugar hidróxido férrico después hacerlo reaccionar con un sacárido en ciertas condiciones; otro protocolo comprende la preparación *in situ* de hidróxido férrico y después su reacción directamente con un sacárido. En las referencias bibliográficas del estado de la técnica, por ejemplo, en el documento WO2005/000210, se menciona que los hidróxidos u óxidos hidratados podrían estar preparados a cualquier temperatura entre 20 °C – 75 °C, pero no se muestra ningún efecto de las condiciones de reacción para la preparación de hidróxido, por ejemplo, la temperatura, sobre el peso molecular del complejo de hierro-sacárido resultante. Sin embargo, en esta solicitud los inventores de la presente invención
15 descubrieron que las condiciones para la preparación de hidróxido férrico afectan significativamente al peso molecular final del complejo de hierro-sacárido resultante, en una medida mucho mayor que las condiciones para la composición/adición de hidróxido férrico con un sacárido.

20 En general el hidróxido férrico polinuclear se prepara neutralizando una sal de hierro con una sustancia alcalina. A un pH relativamente bajo se forman los hidratos mononucleares de hidróxido férrico, por ejemplo, $\text{Fe}(\text{OH})_2^{2+}$, $\text{Fe}(\text{OH})_2^+$, mientras que, según aumenta el pH, se forman gradualmente los hidratos polinucleares de hidróxido férrico, es decir, se produce la agregación gradual de múltiples átomos de hierro. Puede observarse en las referencias bibliográficas del estado de la técnica que la hidrólisis de sales de hierro es muy complicada, estando afectada por diversos factores, tales como la concentración de los reactantes, la temperatura de reacción, el tiempo de maduración, el tiempo de adición gota a gota, el tipo y cantidad de la sustancia alcalina y pH, etc. Las diferentes condiciones darán como resultado productos de hidrólisis diferentes, dotando de este modo de diferentes propiedades al complejo de hierro-sacárido final. En estudios recientes, se descubrió que este complejo de hierro-sacárido es estructuralmente un complejo macromolecular, que está compuesto por "núcleos de hierro" formados a partir del hidróxido férrico polinuclear interno unido no covalentemente a la "capa" externa formada a partir de
30 carbohidratos, tales como la sacarosa. El tamaño y la forma del núcleo de hierro afectarán en gran medida al peso molecular del complejo de hierro-sacárido formado de este modo. Los experimentos de los inventores de la presente invención mostraron que el peso molecular del complejo de hierro-sacárido final cambió en más de 20.000 Dalton cuando la temperatura a la que se preparó el hidróxido férrico varió solamente 5 °C. Para la producción de un complejo de hierro-sacárido dentro de un estrecho intervalo de peso molecular, tal como es 34.000 – 60.000
35 Daltons, las condiciones de preparación de hidróxido férrico polinuclear han de controlarse estrictamente para garantizar la calidad de la estabilidad entre los lotes de productos.

Según el concepto anterior, la presente invención proporciona un procedimiento que comprende las etapas de:

40 (1) preparar un hidróxido férrico polinuclear añadiendo gota a gota una solución acuosa de una sustancia alcalina en una solución acuosa de sal de hierro a una temperatura de 5 °C – 17 °C, hasta que la reacción alcanza su punto final de pH 6 – 8, y recoger después el hidróxido férrico polinuclear de la mezcla de reacción mediante un procedimiento convencional; y

45 (2) hacer reaccionar dicho hidróxido férrico con un sacárido en una solución alcalina a una temperatura de 106 °C – 125 °C y un pH de 9 – 12 durante 10 h – 30 h, y recoger después el producto final del complejo de hierro-sacárido de la mezcla de reacción.

50 La preparación del hidróxido férrico polinuclear comprende las siguientes etapas: se añadió gota a gota una solución acuosa de una sustancia alcalina en una solución acuosa de una sal de hierro a una temperatura de 5 °C – 17 °C, durante lo cual se generó una gran cantidad de dióxido de carbono, y el color de la solución cambió de pardo claro a pardo oscuro, hasta que el pH alcanzó un punto final de 6 a 8, y después se recogió el hidróxido férrico polinuclear de la mezcla de reacción a través de un procedimiento convencional.

55 La reacción entre el hidróxido férrico polinuclear con el sacárido requiere sólo técnicas convencionales, que se han desveladas en varios documentos del estado del arte; por lo tanto, no se describirán en detalle en este documento. Los expertos en la materia pueden realizar la reacción de acuerdo con el procedimiento desvelado en Nissim (The Lancet, 23 de abril de 1949, pág. 686 – 689);

En una realización, la temperatura de reacción es preferiblemente 10 °C – 17 °C;

En otra realización, el tiempo de la adición gota a gota es de 1 min a 5 h, preferiblemente 25 min. – 35 min;

- 5 En una realización adicional, dicha sal de hierro se selecciona entre el grupo que consiste en $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, FeCl_3 , sulfato férrico o nitrato férrico, o mezclas de los mismos, preferiblemente $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$;

En otra realización más, dicha sustancia alcalina se selecciona entre el grupo que consiste en carbonato de metales alcalinos, bicarbonato de metales alcalinos, hidróxido de metales alcalinos e hidróxido de metales alcalinotérreos;

- 10 En otra realización más, la sustancia alcalina es preferiblemente carbonato sódico, bicarbonato sódico, hidróxido sódico e hidróxido potásico;

- 15 En otra realización más, la concentración de la solución acuosa de dicha sustancia alcalina es del 5 % – 25 % en peso, preferiblemente una solución acuosa saturada de dicha sustancia alcalina;

En otra realización más, la concentración de la solución acuosa de dicha sal de hierro es del 5 % – 50 % en peso.

- 20 De acuerdo con la realizaciones preferidas de la presente invención, la variación de la temperatura durante la reacción no es demasiado amplia, pero se controla dentro del intervalo de 5 °C, preferiblemente dentro de 2 °C.

- En la presente invención, la temperatura para la preparación de hidróxido férrico polinuclear está controlada entre 5 °C – 17 °C. Cuando la temperatura aumenta, el peso molecular del complejo de hierro-sacárido final aumentará también. Cuando la temperatura está por encima de 20 °C, la variación de la temperatura afectará enormemente al peso molecular de los complejos de hierro-sacárido resultantes, de tal forma que es muy difícil controlar la producción industrial y garantizar la uniformidad de calidad entre los lotes de productos. El peso molecular del complejo de hierro-sacárido también se ve afectado significativamente por la velocidad de la adición gota a gota del componente. Cuando mayor es la velocidad, más bajo será el peso molecular del hierro-sacárido final, y viceversa. Teniendo en cuenta la operatividad en la producción industrial, así como el control de la temperatura que se ha mencionado anteriormente, el tiempo para la adición gota a gota puede estar dentro del intervalo de 1 minuto a 5 h, preferiblemente 30 ± 5 min. Después de que se complete la neutralización, los precipitados de hidróxido férrico polinuclear pueden obtenerse por filtración, centrifugación o sedimentación, los cuales pueden lavarse con agua para eliminar subproductos, tales como NaCl, y después usarse en reacciones posteriores.

- 35 Como se ha descrito anteriormente, la mezcla del hidróxido férrico polinuclear resultante y un sacárido puede calentarse en condiciones alcalinas mediante un procedimiento convencional, dando como resultado un complejo polinuclear de hidróxido férrico-sacárido con un peso molecular predeterminado.

- 40 Sin embargo, la presente invención descubrió que el punto isoelectrico del complejo polinuclear de hidróxido férrico-sacárido final puede controlarse dentro del intervalo de 4,4 – 5,3 mediante el control de la temperatura y la duración de la reacción entre el hidróxido férrico y un sacárido, sin ningún efecto sobre el peso molecular del producto obtenido.

- La expresión "punto isoelectrico" en este documento se refiere a un valor de pH en el que la solución acuosa de los complejos de hierro-sacárido se vuelve turbia durante la adición gota a gota de una solución diluida de ácido clorhídrico. Este valor es relevante para la toxicidad del complejo. Específicamente, el plasma humano está a un pH de aproximadamente 7, por lo tanto, cuando el punto isoelectrico del complejo de hierro-sacárido es de 5,5 a 7, el complejo precipitará en los vasos sanguíneos, dando como resultado graves consecuencias. En la 27ª versión de la USP, se estipula que el punto isoelectrico de la inyección líquida de hierro-sacarosa debería estar dentro del intervalo de 4,4 – 5,3. Por lo tanto, la reacción debe estar estrictamente controlada para garantizar que el punto isoelectrico de los productos está dentro de este intervalo. Si la reacción de la mezcla de hierro-sacárido se realiza a una temperatura relativamente baja, por ejemplo, menos de 100 °C, durante un corto tiempo, tal como 2 h, entonces el punto isoelectrico del complejo de hierro-sacárido resultante generalmente es de aproximadamente un pH 6 – 7.

- 55 Por lo tanto, el procedimiento de la presente invención para la preparación del producto de interés a partir del hidróxido férrico polinuclear como se ha obtenido anteriormente y un sacárido en condiciones alcalinas comprende las etapas de:

hacer reaccionar hidróxido férrico con un sacárido en una solución alcalina durante 10 h – 30 h a un pH de 9 – 12 y

una temperatura de 106 °C – 125 °C, para obtener un producto en bruto con un punto isoelectrico de pH 4,4 – 5,3, y después recoger el producto final del complejo de hierro-sacárido de las mezclas de reacción.

El peso molecular promedio en peso del complejo anterior, como se midió mediante cromatografía de permeación en gel GPC, es de 50.000 Daltons.

En una realización, dicho sacárido se selecciona entre el grupo que consiste en monosacáridos, disacáridos y mezclas de los mismos;

10 En otra realización, dicho monosacárido se selecciona entre el grupo que consiste en fructosa, glucosa y manosa;

En otra realización más, dicho disacárido se selecciona entre el grupo que consiste en sacarosa, maltosa y trehalosa;

15 En una realización adicional, el sacárido es preferiblemente sacarosa;

En otra realización adicional, dicha solución alcalina es una solución acuosa de hidróxidos de metales alcalinotérreos o metales alcalinos, preferiblemente una de las soluciones acuosas de hidróxido sódico e hidróxido potásico.

20 Empleando el procedimiento de preparación de la presente invención pueden obtenerse productos del complejo polinuclear de hierro-sacárido, los cuales tienen cualquier peso molecular promedio en peso deseado dentro del intervalo de 20.000 – 100.000 Daltons, estando controlada la diferencia del peso molecular entre cada lote dentro de ± 5.000 Daltons, y estando controlado el punto isoelectrico dentro de 4,4 – 5,3. La proporción en peso de hidróxido férrico y el sacárido en el complejo es 1: 18 – 1: 13, el contenido en hierro en el mismo es del 1 – 10 %, y el contenido en agua es < 10 %.

Según la solución técnica que se ha desvelado anteriormente, el procedimiento de la presente invención ha solventado el problema técnico de controlar con precisión el peso molecular del complejo polinuclear de hidróxido férrico -sacárido y supera el prejuicio técnico convencional, sin afectar a otras características de los productos, tales como el contenido en sacárido y su punto isoelectrico. El procedimiento de la presente invención puede funcionar y realizarse convenientemente a escala industrial.

Descripción detallada de la invención

35 Ejemplo 1

Preparación de hidróxido férrico polinuclear:

40 Se añadieron 50 g de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ en un vaso de precipitados con un volumen de 2 l, al mismo se le añadieron 0,5 l de agua destilada, y después la mezcla se agitó para disolver el sólido. La temperatura se mantuvo a 15 °C, se añadió gota a gota una solución saturada de carbonato sódico con agitación, durante lo cual se generó una gran cantidad de dióxido de carbono, y el color de la solución cambió de pardo claro a pardo oscuro. La adición gota a gota continuó durante 32 minutos, después se detuvo una vez que la reacción había alcanzado su punto final a un pH de 7. Durante la reacción, la fluctuación de la temperatura se controló dentro de 5 °C.

Refinado de hidróxido férrico polinuclear:

La suspensión anterior se centrifugó. Los precipitados se pusieron en un vaso de precipitados de 3 l, se lavaron con 2 l de agua destilada en agitación durante 40 minutos, y después se centrifugaron de nuevo. Los procedimientos de lavado se repitieron 4 veces en total. Los precipitados de color pardo finales se muestrearon para determinar su contenido en hierro y cloruros, y después se usaron inmediatamente en la siguiente reacción después de probar que eran aptos.

55 Preparación del complejo polinuclear de hidróxido férrico -sacarosa:

El precipitado que se ha preparado anteriormente se añadió en un vaso de precipitados de 500 ml, y después se añadieron 166 g de sacarosa y 30 ml de una solución acuosa al 20 % (p/v) de hidróxido sódico. La reacción se realizó a una temperatura de 106 °C y un pH de 12 durante 25 h. Después, la reacción se detuvo, se obtuvo un

producto en bruto y se filtró. El filtrado se secó por pulverización para dar un producto final en polvo de color pardo.

El peso molecular promedio en peso del producto final fue 50.000 Daltons, como se midió por cromatografía en gel GPC.

5

Como se midió según el procedimiento divulgado en la parte de la 27ª versión de la USP con respecto a los estándares de calidad de la inyección líquida de hierro sacarosa, el punto isoelectrico del producto final fue 4,4. La proporción en peso de hierro con respecto a sacarosa fue 1: 16, siendo el contenido en hierro del 5,5 % y el contenido en agua del 8 %.

10

Ejemplos 2 – 6

En estos ejemplos, se compararon 5 condiciones de reacción diferentes, que fueron las mismas que las del ejemplo 1, con excepción de la temperatura para la preparación del hidróxido férrico. Los resultados se mostraron en la

15

Ejemplo	Temperatura para la preparación de $\text{Fe}(\text{OH})_3$ (°C)	Peso molecular promedio en peso (Daltons)	Punto isoelectrico	Proporción en peso de hierro con respecto a sacárido %	Contenido en hierro %
2	5	24.000	4,8	1: 15	5,2
3	10	30.000	4,7	1: 14	5,6
4	15	48.000	5,0	1: 15,5	6
5	20	80.000	4,5	1: 16	5
6	25	150.000	4,6	1: 17	5,3

Según los resultados anteriores la temperatura para la preparación de hidróxido férrico tiene una influencia significativa sobre el peso molecular del complejo de hierro-sacárido resultante, y que se pueden obtener productos

20

Ejemplos 7 – 10

Se compararon 5 condiciones de reacción, que son las mismas que las del ejemplo 1, con excepción de las

25

Ejemplo	Duración de la adición (min)	La temperatura para la preparación de hidróxido férrico (°C)	La temperatura de la reacción entre el hierro y el sacárido (°C)	Peso molecular promedio en peso (Dalton)	Duración de la reacción entre el hierro y el sacárido (h)	Punto isoelectrico
7	32	15 ± 2	80	54.000	36	5,8
8	30	15 ± 2	100	50.000	36	5,4
9	30	15 ± 2	110	48.000	16	4,8
10	31	15 ± 2	120	47.000	13	4,7

Según los resultados anteriores puede obtenerse un complejo de hierro-sacárido con buena uniformidad entre lotes a través de un control estricto de la temperatura utilizada para la preparación de hidróxido férrico y la duración de la

adición gota a gota del componente. Las condiciones de la reacción entre el hidróxido de hierro y el sacárido afectan ligeramente al peso molecular del complejo, pero afectan significativamente al punto isoelectrico del complejo. A una temperatura por debajo de 100 °C, el punto isoelectrico del complejo resultante no será inferior a 5,3, incluso cuando se alargue el tiempo de la reacción.

5

Ejemplo 11

Preparación de hidróxido férrico polinuclear:

- 10 Se añadieron 25 g de sulfato férrico y 30 g de nitrato férrico en un vaso de precipitados de 2 l, y después se añadieron 0,4 l de agua destilada para disolver los sólidos bajo agitación. La temperatura se mantuvo a 15 °C, y se añadió gota a gota una solución acuosa al 30 % en peso de hidróxido sódico en agitación, durante lo cual se generó una gran cantidad de dióxido de carbono, cambiando el color de pardo claro a pardo oscuro. La adición continuó durante 15 minutos, después se detuvo cuando la reacción alcanzó su punto final de pH 7,1, controlando la fluctuación de la temperatura dentro de 2 °C durante la reacción.

Refinado de hidróxido férrico polinuclear:

- 20 La suspensión anterior se centrifugó, después el precipitado se puso en un vaso de precipitados de 3 l, se lavó con 2 l de agua destilada durante 40 minutos en agitación y se centrifugó de nuevo; el procedimiento de lavado se repitió un total de 4 veces. Los precipitados de color pardo finales se muestrearon para conocer su contenido en hierro y cloruros, y después se usaron inmediatamente en la siguiente reacción después de probar que eran aptos.

Preparación del complejo polinuclear de hidróxido férrico -fructosa:

25

El precipitado, como se ha preparado anteriormente, se añadió a un vaso de precipitados de 500 ml, después se añadieron 160 g de fructosa y 30 ml de una solución al 20 % (p/v) de hidróxido sódico. La reacción se realizó a una temperatura de 125 °C a un pH de 10 durante 10 horas. Después, la reacción se detuvo y el producto en bruto se recolectó, se filtró, y el filtrado se secó por pulverización para dar un producto final en polvo de color pardo.

30

El punto isoelectrico del producto final anterior es 5,2, siendo el peso molecular promedio en peso 30.000 Daltons, siendo el contenido en hierro del 10 %, y siendo el contenido en agua del 5 %.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un complejo polinuclear de hidróxido férrico -sacárido, que comprende las etapas de:
5
(1) preparar un hidróxido férrico polinuclear añadiendo gota a gota una solución acuosa de una sustancia alcalina en una solución acuosa de sal de hierro a una temperatura de 5 °C – 17 °C, hasta que la reacción alcanza su punto final de pH 6 – 8, y recoger después el hidróxido férrico polinuclear de la mezcla de reacción mediante un procedimiento convencional; y
10
(2) hacer reaccionar dicho hidróxido férrico con un sacárido en una solución alcalina a una temperatura de 106 °C – 125 °C y un pH de 9 – 12 durante 10 h – 30 h, y recoger después el producto final del complejo de hierro-sacárido de la mezcla de reacción.
- 15 2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** la duración de la adición gota a gota de la sustancia alcalina es de 1 min a 5 h, preferiblemente de 25 min. a 35 min.
3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** dicha sal de hierro se selecciona entre el grupo que consiste en $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, FeCl_3 , sulfato férrico o nitrato férrico, o cualquier combinación
20 de los mismos.
4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** dicha sustancia alcalina se selecciona entre el grupo que consiste en carbonato de metales alcalinos, bicarbonato de metales alcalinos, hidróxido de metales alcalinos, o hidróxido de metales alcalinotérreos, preferiblemente se selecciona entre el grupo
25 que consiste en carbonato sódico, bicarbonato sódico, hidróxido sódico e hidróxido potásico, más preferiblemente carbonato sódico.
5. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** la concentración de la solución acuosa de sal de hierro es del 5 % – 50 % en peso.
30
6. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** la fluctuación de la temperatura durante la reacción se controla dentro de 5 °C, preferiblemente dentro de 2 °C.
7. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** la solución alcalina es
35 una solución acuosa de hidróxido de metal alcalinotérreo o hidróxido de metal alcalino, preferiblemente una solución acuosa de hidróxido sódico.
8. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** dicho sacárido se selecciona entre el grupo que consiste en monosacáridos, disacáridos, o mezclas de los mismos, preferiblemente se
40 selecciona entre el grupo que consiste en fructosa, glucosa, manosa, sacarosa, maltosa y trehalosa, o mezclas de los mismos, más preferiblemente sacarosa.