



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 180 279**

51 Int. Cl.:
A61K 47/48 (2006.01)
A61P 7/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA

T5

- 96 Número de solicitud europea: **99908785 .1**
96 Fecha de presentación : **24.03.1999**
97 Número de publicación de la solicitud: **1066056**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.01.2001**

54 Título: **Compuesto de hierro-dextrano para su utilización como componente en una composición terapéutica para la profilaxis o el tratamiento de la deficiencia de hierro, procedimiento para la producción de dicho compuesto de hierro-dextrano y utilización de dicho compuesto para la preparación de una composición terapéutica que se puede administrar por vía parenteral.**

30 Prioridad: **25.03.1998 DK 1998 00420**

73 Titular/es: **Pharmacosmos Holding A/S**
Frederiksborgvej 27
4000 Roskilde, DK

45 Fecha de publicación de la mención y de la traducción de patente europea: **01.02.2003**

72 Inventor/es: **Andreasen, Hans, Berg y Christensen, Lars**

45 Fecha de la publicación de la mención de la patente europea modificada BOPI: **05.05.2009**

45 Fecha de publicación de la traducción de patente europea modificada: **05.05.2009**

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 180 279 T5

DESCRIPCIÓN

Compuesto de hierro-dextrano para su utilización como componente en una composición terapéutica para la profilaxis o el tratamiento de la deficiencia de hierro, procedimiento para la producción de dicho compuesto de hierro-dextrano y utilización de dicho compuesto para la preparación de una composición terapéutica que se puede administrar por vía parenteral.

Antecedentes de la invención y técnica anterior

La anemia ferropénica ha sido descrita como una de las afecciones patológicas más comunes -posiblemente la más común- entre los seres humanos cuando se examina en una base global. Asimismo, en la cría moderna en granjas de cerdos y otros animales domésticos, la anemia ferropénica plantea un problema a menos que se tomen medidas profilácticas adecuadas.

Aunque la anemia ferropénica se puede prevenir o curar con frecuencia mediante la administración oral de preparaciones que contienen hierro, se prefiere en muchos casos utilizar preparaciones de hierro que se pueden administrar por vía parenteral para evitar variaciones de la biodisponibilidad de las administraciones orales y para asegurar una administración eficaz.

De este modo, las preparaciones que contienen hierro para una utilización parenteral, que significa una administración subcutánea, intramuscular o intravenosa, han estado durante muchos años a disposición del facultativo veterinario o médico.

Aunque se han utilizado o sugerido diversas sustancias que contienen hierro como componentes en preparaciones inyectables por vía parenteral contra la anemia ferropénica, la mayoría de las preparaciones normales aceptadas hoy en día son tales, que comprenden un producto combinado de oxihidróxido férrico (o hidróxido férrico) en asociación con dextrano. El dextrano es un carbohidrato polimérico producido por los microorganismos *Leuconostoc mesenteroides*.

Una preparación que contiene hierro para una inyección parenteral deberá satisfacer evidentemente varios requisitos que incluyen una disponibilidad rápida del hierro para la síntesis de hemoglobina, la ausencia de efectos secundarios locales o generales y la estabilidad en almacenamiento que haga posible una vida útil satisfactoria a temperatura ambiente.

Se han comercializado durante décadas preparaciones de hierro-dextrano para el tratamiento de la anemia, y se han sugerido muchas variaciones en el procedimiento de preparación y en la selección de los materiales de partida con el fin de mejorar la estabilidad de dichas preparaciones y para reducir la magnitud de los efectos secundarios que se presentan en su administración.

Como ejemplos de patentes que tratan de dichos problemas, se pueden citar las siguientes:

La patente US 2.885.393 (1959) describe un procedimiento básico para la producción de un complejo de hierro-dextrano en el que el peso molecular medio del dextrano es de 30.000 a 80.000 Daltons o inferior. No aparece la idoneidad de dichos complejos para una terapia en seres humanos en la memoria de dicha patente.

La patente US Re. 24.642 (1959) comprende una exposición detallada de los requisitos para una solución de hierro destinada a una inyección intramuscular, que se incorpora en la presente memoria como referencia. La patente trata de un complejo sustancialmente no iónico de hidróxido férrico con un dextrano que presenta una viscosidad intrínseca media a una temperatura de 25°C de aproximadamente 0,025 a aproximadamente 0,25, así como de un procedimiento para la preparación de dicho complejo poniendo en contacto un dextrano como el que se describe con hidróxido férrico formado *in situ* mediante reacción entre una sal férrica y una base alcalina. No se proporciona ninguna información en cuanto al peso molecular deseado del dextrano, y no se sugiere ninguna modificación química del dextrano, aparte de una despolimerización parcial.

La patente US 3.093.545 (1963). Dicha patente da a conocer algunos detalles tales como las temperaturas y los valores de pH en un procedimiento mejorado para la preparación de un producto aparentemente muy similar al preparado en la última patente anteriormente mencionada.

El documento GB 1.200.902 (1970) enseña que a diferencia de preparar el hidróxido férrico *in situ*, resulta ventajoso formar previamente el hidróxido férrico en condiciones controladas, ya que dicho hidróxido férrico formará rápidamente complejos con dextranos. Se describe que no sólo el dextrano parcialmente despolimerizado que presenta un peso molecular medio ponderado en el intervalo de por ejemplo 500 a 50.000 Daltons, preferentemente en el intervalo de 1.000 a 10.000 Daltons, sino también formas modificadas o derivadas del dextrano, tales como dextranos hidrogenados o dextranos oxidados o dextranos tratados con álcalis se consideran como posibilidades teóricas. Sin embargo, los únicos dextranos específicamente mencionados son dextranos oxidados que presentan un peso molecular medio de 3.000 y 5.000 Daltons, respectivamente. El hidróxido férrico se prepara antes de la puesta en contacto con el dextrano. Esto significa que el producto resultante consiste en oxihidróxido férrico sobre el cual el dextrano forma un revestimiento a diferencia de los productos más homogéneos formados al precipitar el hidróxido férrico *in situ*, que significa en presencia del dextrano.

El documento DK 117.730 (1970) trata de un procedimiento en el que dextrano hidrogenado que presenta un peso molecular comprendido entre 2.000 y 10.000 Daltons se hace reaccionar con hidróxido férrico en un medio acuoso. No se indica el peso molecular medio del dextrano utilizado en los ejemplos de las formas de realización. Sin embargo, se describe que la viscosidad intrínseca es de aproximadamente 0,05, lo cual podría corresponder a un peso molecular medio de aproximadamente 5.000 Daltons.

El documento DK 122.398 (1972) da a conocer asimismo la utilización de dextrano hidrogenado para la preparación de compuestos complejos con hidróxido férrico, y se expone que se obtiene una toxicidad sustancialmente inferior que cuando se utiliza dextrano no hidrogenado. El objeto de la patente consiste en un procedimiento en el que se mezcla hidróxido férrico húmedo con dextrano hidrogenado seco, y después de una adición opcional de ácido cítrico o citrato la mezcla se calienta y se purifica.

La patente US 3.697.502 (1972) da a conocer un procedimiento para la producción de una preparación de hierro-dextrano en el que se añade ácido cítrico al dextrano y se realiza una adición simultánea de una solución alcalina de hidróxido metálico. El peso molecular medio del dextrano está comprendido entre 3.000 y 20.000 Daltons. El dextrano utilizado en los ejemplos de las formas de realización presenta un peso molecular de 7.000 y 10.000 Daltons, respectivamente.

El documento DK 129.353 (1974) se refiere a un procedimiento análogo para la producción de hidróxido férrico-derivado de dextrano con un peso molecular medio del dextrano de a lo sumo 50.000 Daltons, y los grupos terminales de las cadenas de polímero del mismo han sido modificados para convertir la unidad terminal de anhidroglucosa reductora en un correspondiente grupo ácido carboxílico. Aunque los límites indicados para el peso molecular del dextrano son muy amplios, a saber de 500 a 50.000 Daltons, preferentemente de 1.000 a 10.000 Daltons, el único dextrano ejemplificado presenta un peso molecular medio de 5.000 Daltons.

El documento DK 129.942 (1974) presenta una similitud con la última patente DK anteriormente mencionada y trata de la preparación de complejos de hidróxido férrico con ácido dextrano-hepton o ácido dextrina-hepton. Los ácidos hepton se preparan hidrolizando los correspondientes cianhídridos.

Las patentes US nº 4.827.945 (1989) y US nº 5.102.652 (1992) tratan ambos de óxidos metálicos superparamagnéticos, tales como óxidos de hierro revestidos o asociados con materiales poliméricos, tales como dextrano. El polímero se pone en contacto con una mezcla de los óxidos metálicos en dos etapas de oxidación diferentes para producir un producto combinado superparamagnético que se oxida posteriormente para transformar todo el óxido metálico en la más alta de dichas etapas de oxidación. El producto es especialmente útil como agente de contraste en la formación de imágenes por resonancia magnética en diagnósticos médicos. Sin embargo, se menciona asimismo que éstos se pueden utilizar para el tratamiento de la anemia ferropénica. El peso molecular de los polímeros, incluyendo carbohidratos tales como el dextrano, es preferentemente de 5.000 a 250.000 Daltons.

La patente GB nº 1.076.219 describe la producción de una preparación de hierro, en la que el hidróxido férrico se une a un agente formador de complejos que consiste en sorbitol, ácido glucónico y un oligosacárido en una cierta proporción, en la que el sorbitol es el componente predominante. En uno de los ejemplos en la memoria de la patente, se utiliza como oligosacárido un dextrano hidrogenado con un peso molecular medio de aproximadamente 1.000 Daltons. A partir del procedimiento descrito para la producción de dicho dextrano se puede deducir que su contenido de componentes de peso molecular muy bajo debe ser elevado. Incluso más importante en relación con la presente invención, es, sin embargo, véase la siguiente exposición, que en el momento de la formación del complejo está presente una gran cantidad de monómero hidrogenado de dextrano, es decir, sorbitol.

A pesar de los varios intentos para mejorar las preparaciones de hierro-dextrano para el tratamiento de la anemia, tal como se refleja en las patentes anteriormente mencionadas, la preparaciones preparadas según el estado de la técnica presentan todavía algunos inconvenientes.

Esto es el resultado que se deriva del hecho de que en algunos pacientes las preparaciones pueden ocasionar una hipersensibilidad retardada, o efectos secundarios anafilácticos graves, que dan como resultado por ejemplo, disnea, hipotensión, choque y muerte. Se podrían observar asimismo otras reacciones tóxicas.

Además, varias de las preparaciones de la técnica anterior no son capaces de satisfacer los requisitos actuales en cuanto a estabilidad. La falta de estabilidad puede manifestarse en forma de una gelatinización del líquido o una precipitación del hidróxido u oxihidróxido de hierro.

Sumario de la invención

Sobre la base de investigaciones, ensayos y experiencias prácticas, los solicitantes han constatado ahora que los inconvenientes anteriormente mencionados están asociados con la presencia de dextrano de alto peso molecular relativamente insuficientemente hidrolizado, aunque en pequeñas cantidades, en el dextrano utilizado como material de partida, así como con la presencia en el mismo de sacáridos de bajo peso molecular.

Es generalmente reconocido que los dextranos de alto peso molecular implican un mayor riesgo de reacciones anafilácticas que los dextranos de bajo peso molecular. En realidad, constituye una práctica actual reducir el riesgo de

reacciones anafiláticas cuando se infunden dextranos clínicos mediante un pretratamiento del paciente mediante la inyección de dextrano de bajo peso molecular, tal como un dextrano que presenta un peso molecular medio ponderado Mw de aproximadamente 1.000 Daltons.

5 La preparación de dextrano consiste normalmente en una hidrólisis ácida de dextranos de superior peso molecular seguida de operaciones de aislamiento y purificación que incluyen la precipitación del dextrano, p.ej, a partir de una solución acuosa mediante la adición p.ej. de un alcohol.

10 Mediante dicha precipitación, precipita no solamente las fracciones deseadas del dextrano, sino que también precipitará cualquier dextrano de peso molecular superior, por cuyo motivo la fracción de dextrano recuperada contiene con frecuencia dextranos de alto peso molecular que no se han escindido en la hidrólisis ácida precedente.

15 Puesto que incluso concentraciones muy pequeñas de dextranos de alto peso molecular con capaces de causar reacciones anafiláticas impredecibles y con frecuencia bastante graves, constituye una característica de la presente invención que se debe evitar la presencia de dichos dextranos, sustituyendo o complementando los procedimientos de precipitación convencionales por procedimientos con membranas capaces de eliminar muy eficazmente la presencia de dextranos de alto peso molecular antes de que la fracción de dextrano deseada se ponga en contacto con los compuestos de hierro.

20 Sin embargo, los solicitantes han experimentado que la eliminación de dextranos de peso molecular superior a partir de la fracción de dextrano deseada que presenta un peso molecular medio ponderado de p.ej. 1.000 Daltons, no asegura que el compuesto de hierro-dextrano resultante sea no tóxica y estable. Se ha revelado asimismo que la presencia de carbohidratos de bajo peso molecular, tales como monosacáridos que resultan del procedimiento de hidrólisis crean dificultades.

25 La presencia de dichos sacáridos se ha considerado hasta la fecha que es únicamente de la menor importancia. Sin embargo, cuando el dextrano que contiene dichos sacáridos se hace reaccionar con hierro, precipitando hidróxido férrico en una solución del mismo, no solamente se forman compuestos de asociación de dextrano-hierro, sino que también los sacáridos se combinan con el hierro para formar compuestos complejos o de asociación.

30 Sin embargo, dichos compuestos de hierro basados en sacáridos son mucho menos estables que los compuestos de dextrano-hierro, y en solución acuosa dan lugar a cierta concentración de iones férricos libres y de sacáridos de bajo peso molecular, tales como glucosa.

35 Como es bien conocido, los iones férricos libres ejercen una acción tóxica cuando están presentes en preparaciones para una administración parenteral. Además, resulta que no solamente los iones férricos, sino también los sacáridos de bajo peso molecular causan la inestabilidad de una solución acuosa de hierro-dextrano, debido a reacciones de precipitación y/o de formación de geles que dan como resultado posiblemente una completa solidificación de la solución durante el transcurso de días o meses. Además, la presencia de sacáridos de bajo peso molecular parece que aumenta la toxicidad parenteral de una solución de hierro-dextrano, debido aparentemente a que los sacáridos interfieren en la unión de los compuestos de hierro con el dextrano, con lo cual se forman iones férricos libre o unidos sólo débilmente.

45 Aunque la unión entre los sacáridos de bajo peso molecular y los compuestos de hierro, tal como se deduce de lo anterior, es bastante débil, esto es suficiente para impedir una eliminación eficaz de los sacáridos y los compuestos de hierro libres mediante el procedimiento de diálisis al cual se acostumbra a someter la solución de hierro-dextrano como postratamiento.

50 Por tanto, constituye una característica importante adicional de la invención que la fracción de dextrano debe purificarse mediante procedimientos con membranas para eliminar los sacáridos de bajo peso molecular antes de que ésta se utilice en la reacción en la que se forman los compuestos complejos o de asociación que contienen hierro.

55 La presente invención trata por tanto de compuestos de hierro-dextrano que presentan una frecuencia sumamente baja de efectos secundarios no deseados y que son satisfactoriamente estables, también durante la esterilización y el almacenamiento en forma de soluciones acuosas, el cual compuesto de hierro-dextrano se puede utilizar como componente en una composición terapéutica para la profilaxis o el tratamiento de la deficiencia de hierro en sujetos animales o humanos mediante una administración parenteral, caracterizándose el compuesto de hierro-dextrano porque está constituido por dextrano hidrogenado que presenta un peso molecular medio ponderado (Mw) comprendido entre 700 y 1.400 Daltons, preferentemente aproximadamente 1.000 Daltons; un peso molecular medio numérico (Mn) de 400 a 1.400 Daltons y en el que el 90% en peso del dextrano presenta pesos moleculares inferiores a 2.700 Daltons y el Mw del 10% en peso de la fracción del dextrano que presenta los pesos moleculares más altos es inferior a 3.200 Daltons, habiendo sido sometido dicho dextrano hidrogenado a una purificación mediante procedimientos con membranas que presentan un valor de corte comprendido entre 340 y 800 Daltons, en asociación estable con oxihidróxido férrico, y opcionalmente un hidroxácido orgánico.

65 En relación con la presente invención, las expresiones el “peso molecular medio ponderado” y el “peso molecular medio numérico” significan el peso molecular medio respectivo en el momento que tiene lugar la formación de los complejos, basado en todas la moléculas de dextrano del monómero y superiores.

ES 2 180 279 T5

Se cree que el motivo por el cual los dextranos con la distribución de pesos moleculares anteriormente definida no han encontrado una aplicabilidad comercial en la preparación de compuestos de hierro-dextrano se debe a que no se ha prestado una atención suficiente a la presencia de sacáridos de bajo peso molecular, por cuyo motivo se han experimentado toxicidad y una estabilidad inferior, y a que no se ha prestado una atención suficiente al hecho de que los dextranos de peso molecular medio ponderado de aproximadamente 1.000 Daltons son mejor tolerados por el organismo humano o animal que los dextranos de peso molecular superior convencionalmente utilizados en las preparaciones de hierro.

Cuando se utiliza para una administración parenteral, el compuesto en cuestión se disuelve o se dispersa en un líquido acuoso, y puede ser comercializado como tal, presentando preferentemente un contenido de hierro del 5 al 20% en peso/volumen. Por otra parte, el compuesto es suficientemente estable para ser secado sin deterioro en un procedimiento de secado convencional, tal como un secado por aspersion, por cuyo motivo el compuesto se puede comercializar asimismo como constituyente único o parcial de un polvo seco. El contenido de hierro del mismo será típicamente del 15 al 45% en peso/peso.

En dextranos de peso molecular relativamente bajo, tales como los que se tienen en consideración según la presente invención, la influencia de los grupos terminales (grupos aldehído parcialmente hidrogenados) en las cadenas de polímero es sustancialmente más pronunciada que en dextranos de peso molecular superior, ya que, sobre una base en peso, el número de grupos funcionales terminales es superior. Dichos grupos funcionales terminales tienden a aumentar la inestabilidad mediante reacciones que implican iones Fe^{3+} y sacáridos de bajo peso molecular. Por tanto, la ausencia de iones Fe^{3+} y de sacáridos de bajo peso molecular es incluso más importante que cuando se trata de dextranos de peso molecular superior.

La invención comprende asimismo un procedimiento para la producción de un compuesto de hierro-dextrano como el que se ha descrito anteriormente, el cual procedimiento se caracteriza por las siguientes etapas.

El peso molecular del dextrano se reduce mediante hidrólisis, y el dextrano se hidrogena para convertir los grupos funcionales aldehído terminales en grupos alcohol; el dextrano hidrogenado en forma de una solución acuosa se combina con por lo menos una sal férrica soluble en agua; se añade una base a la solución resultante para formar hidróxido férrico, y la mezcla resultante se calienta para transformar el hidróxido férrico en oxihidróxido férrico en forma de un compuesto de asociación con el dextrano, el cual procedimiento se caracteriza porque, después de la hidrólisis, pero antes de combinarse con la sal férrica soluble en agua, el dextrano se purifica mediante uno o más procedimientos con membranas utilizando una membrana que presenta un valor de corte adecuado para retener el dextrano de un peso molecular superior a 2.700 Daltons, seguido opcionalmente de una hidrólisis adicional, y seguido de uno o más procedimientos con membranas utilizando membranas con un valor de corte comprendido entre 340 y 800 Daltons.

Una forma de realización preferida del procedimiento comprende lo siguiente:

preparación de una solución acuosa que comprende el dextrano hidrogenado purificado y por lo menos una sal férrica soluble en agua;

ajuste del pH de dicha solución acuosa a un valor superior a 10 mediante la adición de una base;

calentamiento de la mezcla a una temperatura superior a 100°C hasta que se transforma en una solución coloidal de un color negro o marrón oscuro que se puede filtrar a través de un filtro de 0,45 μm ; y

purificación y estabilización adicionales utilizando una filtración, un calentamiento y procedimientos con membranas además de uno o más estabilizadores, y opcionalmente un secado de la solución para obtener el compuesto de hierro-dextrano deseado en forma de un polvo estable. Se pueden producir líquidos para inyección volviendo a disolver dicho polvo, ajustando el pH, esterilizando por filtración e introduciéndolos en ampollas o viales. La esterilización se puede realizar asimismo sometiendo las ampollas o viales llenos a un tratamiento en autoclave.

Alternativamente, se omite la operación de secado, y se produce un líquido para inyección a partir de la solución purificada sin un secado intermedio de la misma.

En una forma de realización adicional preferida, la hidrogenación del dextrano se realiza por medio de borohidruro de sodio en solución acuosa.

La estabilización tiene lugar adecuadamente mediante la adición de una sal de un hidroxácido orgánico, preferentemente un citrato.

La invención comprende asimismo la utilización según la reivindicación 10.

La invención se ilustra adicionalmente por medio de los siguientes ejemplos no limitativos.

ES 2 180 279 T5

Ejemplo 1

(i) *Hidrólisis e hidrogenación de dextrano*

Una cantidad de 2.522 kg de dextrano hidrolizado recogido en forma de un material permeado procedente de una membrana que presenta un valor de corte < 5.000 Daltons se hidroliza a pH 1,5 a una temperatura de 95°C.

La hidrólisis se controla por cromatografía utilizando una cromatografía de penetrabilidad en gel (GPC), y se termina por enfriamiento cuando el peso molecular del material que se está hidrolizando se calcula que ha alcanzado el valor deseado, es decir un peso molecular medio ponderado de 700 a 1.400 Daltons.

Mediante la hidrólisis se produce un dextrano de bajo peso molecular, pero también se forma glucosa. Después de un enfriamiento y una neutralización se reduce la cantidad de glucosa y de oligómeros de peso molecular muy bajo mediante procedimientos con membranas que presentan un valor de corte de 340 a 800 Daltons. Después de dicho procedimiento, se determina por rotación óptica ($\alpha_D^{20} = 200$) que el contenido de dextrano es de 1.976 kg y se determina mediante la utilización de reactivo de Somogyi que la cantidad de azúcar reductor es del 36,8%.

La capacidad reductora se disminuye mediante tratamiento con borohidruro de sodio. Para los 1.976 kg de dextrano se añaden 57 kg de borohidruro de sodio a un pH básico.

Después del tratamiento con borohidruro de sodio, se determina que la capacidad reductora es del 1,5%.

A continuación, la solución se neutraliza a pH < 7,0, y posteriormente se desioniza. Los pesos moleculares medios y la distribución de pesos moleculares se determinan por cromatografía.

La cromatografía revela asimismo que se cumplen las condiciones anteriormente mencionadas, a saber que el 90% en peso del dextrano presenta pesos moleculares inferiores a 2.700 Daltons y que el peso molecular medio ponderado (Mw) del 10% en peso de la fracción de dextrano que presenta los pesos moleculares más altos es inferior a 3.200 Daltons.

Se encuentra que el Mw es de 1.217 y que el Mn es de 845 Daltons. La cantidad final de dextrano después de la desionización es de 1.320 kg determinada por rotación óptica.

(ii) *Síntesis de hierro-dextrano*

Una cantidad de 120 kg de dextrano, producido como anteriormente, se mezcla en forma de una solución al 18% con 150 kg de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

A la mezcla sometida a agitación, se le añaden 93 kg de Na_2CO_3 en forma de una solución acuosa saturada y, a continuación, se eleva el pH a un valor de 10,5 utilizando 24 litros de NaOH acuoso concentrado (27% peso/volumen).

La mezcla así obtenida se calienta a una temperatura superior a 100°C hasta que se transforma en una solución coloidal de color negro o marrón oscuro que se puede filtrar a través de un filtro de 0,45 μm y posteriormente se enfría. Después de enfriarse, la solución se neutraliza utilizando 12 litros de ácido clorhídrico concentrado para obtener un pH de 5,80 y se purifica utilizando procedimientos con membranas hasta que el contenido de cloruro en la solución es inferior al 0,68% calculado sobre la base de una solución que contiene el 5% en peso/volumen de hierro.

Si el contenido de cloruro de la solución es inferior al deseado para obtener una solución isotónica, se añade cloruro de sodio y se ajusta finalmente el pH a un valor de 5,6 y la solución se filtra a través de un filtro de membrana de 0,45 μm (o alternativamente de 0,2 μm).

La solución se seca por aspersión y el polvo de hierro-dextrano está listo para su comercialización o para un tratamiento adicional.

Como alternativa al secado por aspersión, la solución se puede utilizar para la producción directa de líquidos para inyección que presentan un contenido de hierro p.ej del 5%, como se ha descrito anteriormente.

Cuando se utiliza el polvo de hierro-dextrano para la producción de líquidos para inyección o infusión, el polvo se vuelve a disolver en un medio acuoso, se comprueba el pH y, si es necesario, se ajusta, y la solución se introduce en ampollas o viales después de ser esterilizada por filtración. Alternativamente, la esterilización puede tener lugar sometiendo la solución a un tratamiento en autoclave después de introducirla en ampollas o viales.

Ejemplo 2

(i) *Hidrólisis e hidrogenación de dextrano*

Esta etapa de la síntesis se realiza como se describe en la etapa (i) del Ejemplo 21 anterior, aparte del hecho de que se utilizan 54 kg de borohidruro de sodio y de que la capacidad reductora se disminuye con ello al 3,0%.

ES 2 180 279 T5

(ii) *Síntesis de hierro-dextrano*

Una cantidad de 120 kg del dextrano anteriormente mencionado en forma de una solución al 18% se mezcla con 300 kg de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

A la mezcla sometida a agitación se le añaden 180 kg de Na_2CO_3 en forma de una solución acuosa saturada, y a continuación se eleva el pH de la mezcla a pH 11,5 utilizando 38 litros de NaOH acuoso concentrado (27% en peso/volumen).

La mezcla así obtenida se calienta a una temperatura superior a 100°C hasta que se transforma en una solución coloidal de color negro o marrón oscuro y se puede filtrar a través de un filtro de 0,45 μm , después de lo cual se enfría. La solución enfriada se neutraliza, utilizando 25 litros de ácido clorhídrico concentrado, a pH 5,60 y se purifica utilizando procedimientos con membranas hasta que el contenido de cloruro es inferior al 1,1% calculado sobre la base de una solución que contiene el 10% en peso/volumen de hierro.

A continuación se añade un hidroxácido en forma de 6 kg de ácido cítrico, y el pH se ajusta a un pH superior a 8,0 utilizando NaOH, y la solución se estabiliza elevando la temperatura por encima de 100°C durante 60 minutos.

Posteriormente, se ajusta el pH por medio de ácido clorhídrico concentrado a pH 5,6. En el caso de que el contenido de cloruro de la solución sea inferior al deseado, éste se ajusta añadiendo NaCl.

A continuación, la solución se filtra a través de un filtro de membrana de 0,45 μm (o de 0,2 μm).

La solución se seca por aspersión y se acaba de este modo el polvo de hierro-dextrano.

Dicho polvo es adecuado para producir una preparación líquida de hierro-dextrano que contiene aproximadamente el 10% en peso/volumen de hierro.

Ejemplo 3

(i) *Hidrólisis e hidrogenación de dextrano*

Esta etapa de la síntesis se realiza como en el Ejemplo 2 anterior.

(ii) *Síntesis de hierro-dextrano*

Una cantidad de 80 kg del dextrano anteriormente mencionado en forma de una solución acusa al 10% se mezcla con 400 kg de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

A la mezcla sometida a agitación se le añaden 232 kg de Na_2CO_3 en forma de una solución acuosa saturada y a continuación se eleva el pH de la mezcla a un valor de 11,5 utilizando 60 litros de NaOH acuoso concentrado (27% en peso/volumen).

La mezcla anteriormente mencionada se calienta a una temperatura superior a 100°C hasta que se transforma en una solución coloidal de color negro o marrón oscuro y se puede filtrar a través de un filtro de 0,45 μm , después de lo cual se enfría. La solución fría se neutraliza utilizando 15 litros de ácido clorhídrico concentrado a pH 5,60 y se purifica utilizando procedimientos con membranas hasta que el contenido de cloruro es inferior al 1,8% calculado sobre la base de una solución que contiene el 20% en peso/volumen de hierro.

A continuación, se añade un hidroxácido, constituido por 8 kg de ácido cítrico, y el pH se ajusta con NaOH a un valor superior a 8,0, después de lo cual la solución se estabiliza elevando la temperatura por encima de 100°C durante 60 minutos.

A continuación, se ajusta el pH con ácido clorhídrico concentrado a un valor de 5,6. En el caso de que el contenido de cloruro de la solución sea inferior al deseado, el contenido de cloruro se ajusta añadiendo NaCl. La solución se filtra a través de un filtro de membrana de 0,45 μm (o de 0,2 μm).

La solución se seca por aspersión y se acaba el polvo de hierro-dextrano. Dicho polvo es adecuado para producir una preparación líquida que contiene el 20% en peso/volumen de hierro.

En todos los ejemplos, el rendimiento del polvo de hierro-dextrano es superior al 95%, calculado sobre la base del hierro utilizado en el procedimiento.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de hierro-dextrano para su utilización en la preparación de una composición terapéutica para la profilaxis o el tratamiento de la deficiencia de hierro en sujetos animales o humanos mediante una administración parenteral, constituido por dextrano hidrogenado que presenta un peso molecular medio ponderado (Mw) comprendido entre 700 y 1.400 Daltons, preferentemente aproximadamente 1.000 Daltons, un peso molecular medio numérico (Mn) de 400 a 1.400 Daltons y en el que el 90% en peso del dextrano presenta pesos moleculares inferiores a 2.700 Daltons y el Mw del 10% en peso de la fracción del dextrano que presenta los pesos moleculares más altos es inferior a 3.200 Daltons, habiendo sido sometido dicho dextrano hidrogenado a una purificación mediante procedimientos con membranas que presentan un valor de corte comprendido entre 340 y 800 Daltons, en asociación estable con oxihidróxido férrico, y opcionalmente un hidroxiácido orgánico.
2. Compuesto según la reivindicación 1, **caracterizado** porque es un constituyente único o parcial de un polvo seco.
3. Compuesto según la reivindicación 2, **caracterizado** porque el polvo cuyo compuesto es un constituyente único o parcial presenta un contenido de hierro del 15 al 45% en peso/peso.
4. Compuesto según la reivindicación 1, **caracterizado** porque está disuelto o dispersado en un líquido acuoso.
5. Compuesto según la reivindicación 4, **caracterizado** porque está disuelto o dispersado en el líquido acuoso en tal cantidad, que el contenido de hierro en la solución o dispersión es del 5 al 20% en peso/volumen.
6. Procedimiento para la producción de un compuesto de hierro-dextrano según la reivindicación 1, en el que el peso molecular del dextrano se reduce mediante hidrólisis y el dextrano se hidrogena para convertir los grupos funcionales aldehído terminales en grupos alcohol; el dextrano hidrogenado en forma de una solución acuosa se combina con por lo menos una sal férrica soluble en agua; se añade una base a la solución resultante para formar hidróxido férrico, y la mezcla resultante se calienta para transformar el hidróxido férrico en oxihidróxido férrico en forma de un compuesto de asociación con el dextrano, **caracterizado** porque después de la hidrólisis pero antes de ser combinado con la sal férrica soluble en agua, el dextrano se purifica mediante uno o más procedimientos con membranas que presentan un valor de corte adecuado para retener el dextrano de un peso molecular superior a 2.700 Daltons, seguido opcionalmente de una hidrólisis adicional y seguido de uno o más procedimientos con membranas que presentan un valor de corte comprendido entre 340 y 800 Daltons.
7. Procedimiento según la reivindicación 6, **caracterizado** por las siguientes etapas
 - preparación de una solución acuosa que comprende el dextrano hidrogenado resultante y por lo menos una sal férrica soluble en agua;
 - ajuste del pH de dicha solución acuosa a un valor superior a 10 mediante la adición de una base;
 - calentamiento de la mezcla a una temperatura superior a 100°C hasta que se transforma en una solución coloidal de un color negro o marrón oscuro y se puede filtrar a través de un filtro de 0,45 μm ; y
 - purificación y estabilización de la solución utilizando una filtración, un calentamiento y procedimientos con membranas y la adición de uno o mas estabilizadores y, opcionalmente, un secado de la solución para obtener el compuesto de hierro-dextrano deseado en forma de un polvo estable.
8. Procedimiento según la reivindicación 6, **caracterizado** porque la hidrogenación de los dextranos se realiza por medio de borohidruro de sodio en solución acuosa.
9. Procedimiento según la reivindicación 7, **caracterizado** porque la estabilización comprende la adición de por lo menos una sal de un hidroxiácido orgánico, seleccionado preferentemente de entre citratos.
10. Utilización de un compuesto de hierro-dextrano según la reivindicación 1, para la preparación de una composición terapéutica que se puede administrar por vía parenteral para la profilaxis o el tratamiento de la anemia ferropénica en sujetos animales o humanos.
11. Procedimiento para la producción de un líquido para inyección que contiene un compuesto según la reivindicación 1, **caracterizado** porque se disuelve el compuesto en forma de un polvo seco en un medio acuoso, se ajusta el pH, si es necesario, se añade opcionalmente un estabilizador, y se esteriliza el líquido mediante filtración antes de introducirlo en ampollas o viales o mediante tratamiento en autoclave después de introducirlo en dichas ampollas o viales.
12. Procedimiento para la producción de un líquido para inyección que contiene un compuesto según la reivindicación 1, **caracterizado** porque un líquido que contiene dicho compuesto se purifica, se ajusta en cuanto al contenido de hierro y al valor del pH, se estabiliza y se esteriliza mediante filtración antes de ser introducido en ampollas o viales o mediante tratamiento en autoclave después de ser introducido en ampollas o viales.