



CONFÉDÉRATION SUISSE

OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑤① Int. Cl.³: A 61 K

33/26

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein

Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

⑫ **FASCICULE DU BREVET** A5

⑪

625 124

⑳ Numéro de la demande: 16495/76	⑦③ Titulaire(s): Nippon Zoki Pharmaceutical Co. Ltd., Higashi-ku/Osaka (JP)
㉔ Date de dépôt: 31.12.1976	
③① Priorité(s): 01.01.1976 JP 51-256	⑦② Inventeur(s): Teikichi Kurosaki, Higashi-sumiyoshi-ku/Osaka (JP) Kanzo Ohta, Yao-shi/Osaka (JP) Hirohide Matsuura, Minoo-shi/Osaka (JP) Katsumi Sawada, Higashi-osaka-shi/Osaka (JP)
㉔ Brevet délivré le: 15.09.1981	
④⑤ Fascicule du brevet publié le: 15.09.1981	⑦④ Mandataire: Dipl.-Ing. R. Rottmann & Co., Zollikon

⑤④ **Procédé pour la fabrication d'un complexe dextrine-polyhydroxycarboxylatoferrique.**

⑤⑦ En présence d'un carbonate alcalin, on fait d'abord réagir à 100 - 130° C un composé polyferrique avec de la dextrine. Puis, on fait réagir le complexe dextrine-polyferrique avec un acide hydroxycarboxylique choisi parmi l'acide citrique, l'acide gluconique, l'acide tartrique, l'acide malique, l'acide succinique et leurs sels alcalins.

Ce procédé conduit à une préparation de fer non orale très stable et inoffensive, contenant 35-47 % de fer, et dont le fer, lors de l'administration, est à peine excrété dans l'urine et ne contient pratiquement pas de fer libre.

REVENDECATIONS

1. Procédé pour la fabrication d'un complexe de dextrine polyhydroxycarboxylatoferrique, caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir à 100-130°C, en présence d'un carbonate alcalin, un composé polyferrique avec de la dextrine et au moins un acide hydroxycarboxylique choisi parmi l'acide citrique, l'acide gluconique, l'acide tartrique, l'acide malique, l'acide succinique et leurs sels alcalins.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste à faire d'abord réagir le composé polyferrique avec la dextrine en présence du carbonate alcalin puis à faire réagir le complexe de dextrine polyferrique avec l'acide hydroxycarboxylique.

3. Procédé selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que l'acide hydroxycarboxylique, ou son sel alcalin, est employé à raison de 0,02-0,20 et de préférence 0,05-0,16 mol/mol de fer.

4. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que la dextrine utilisée est telle que sa solution à 2% après repos à 4°C pendant 7 j ne forme aucun précipité et que son poids moléculaire, calculé à partir du nombre de groupes terminaux-réducteurs, mesuré par la méthode de Somogyi-Nelson, est de l'ordre de 2500-10000 et de préférence de 3500-6000.

5. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que la dextrine est employée à raison de 0,75-1,60 mol (unité résiduelle de glucose) par mole de fer.

6. Complexe de dextrine polyhydroxycarboxylatoferrique obtenu par le procédé selon la revendication 1.

La présente invention concerne un procédé pour la fabrication d'un complexe de dextrine polyhydroxycarboxylatoferrique, pouvant être administré par voie non orale.

Le traitement des anémies par déficience en fer repose principalement sur l'administration de préparations à base de fer; mais, dans les cas suivants, cette administration n'est pas opérée par voie orale: quand un grand volume de fer doit être administré, quand le fer administré ne peut pas être absorbé de façon appropriée par voie orale, quand, en raison d'effets secondaires, le malade ne peut pas supporter l'administration orale du fer, quand une perte de fer liée à une hémorragie continue ou chronique est supérieure à l'absorption du fer et quand il se produit une perte du fer accumulé.

Quand la préparation à base de fer est administrée par voie orale, la vitesse de son absorption par la voie intestinale dépend de la concentration en fer libre, de sorte que le fer libre présente un effet thérapeutique supérieur. Pour cette raison, une préparation ferreuse pouvant exister sous forme de fer libre à haute concentration est utilisée très souvent dans les applications thérapeutiques.

Par ailleurs, on sait que le fer libre, quand il est administré par voie non orale, peut amener un être vivant auquel il a été administré à un état extrêmement dangereux, fonction de la dose. Ainsi, des efforts continus ont été déployés pour préparer des compositions à base de fer à basse teneur en fer libre. Dans le même temps, au contraire des préparations orales de fer, les préparations non orales doivent satisfaire à des exigences essentiellement différentes, à savoir un poids moléculaire adéquat, une faible excrétion dans l'urine, une concentration élevée en fer, une forme d'administration par voie injectée sous forme isotonique par rapport au fluide corporel, une stabilité de la solution au voisinage de la neutralité et une aptitude à la conservation sous forme de solution.

Ainsi, les préparations non orales de fer donnent lieu à des complications de fabrication incomparablement supérieures à celles des préparations orales pour assurer leur sécurité et leur stabilité.

Plusieurs brevets décrivent l'efficacité des complexes comportant un sel ferrique, un mono- ou un oligosaccharide et un acide

hydroxycarboxylique pour le traitement des anémies par déficience en fer. Par exemple, dans les brevets japonais Nos SHO 40-7296 et SHO 40-17782, il est décrit un procédé pour l'obtention d'une préparation de fer par réaction entre un sel ferrique, l'hexytol et un acide mono-ou tribasique hydroxycarboxylique, en présence d'un stabilisateur de dispersion. Par ce procédé, cependant, on ne peut qu'obtenir une préparation à teneur relativement faible en fer, de l'ordre de 15-16%, et la préparation obtenue présente, à l'injection dans les veines d'une souris, une toxicité élevée puisque sa LD₅₀ est de 35 mg/kg.

Le brevet japonais No SHO 46-3196 décrit un procédé pour l'obtention d'une préparation de fer par réaction de 1 mol d'hydroxyde ferrique avec 2 mol d'un agent formant un complexe composé d'environ 1,5 mol de sorbitol, environ 0,4 mol d'acide gluconique et 0,5 mol de dextrine (sous forme de glucose) avec un poids moléculaire moyen de 500-1200, de dextrane, de dextrine hydrogénée ou de dextrane hydrogéné. Dans ce procédé également, la préparation obtenue a une teneur en fer de 21-26% seulement et, quand elle est administrée à un être humain, 10% du fer administré est sécrété dans l'urine et la valeur de la LD₅₀ par injection intramusculaire à une souris est de 380 mg/kg, ce qui correspond à une toxicité relativement élevée, permettant encore d'envisager de grandes améliorations.

Au surplus, ces complexes saccharides hydroxycarboxyliques ferriques ont les inconvénients suivants: avec un poids moléculaire relativement bas, ils risquent d'endommager les corpuscules du sang, les vaisseaux sanguins et les muscles; leurs solutions ne peuvent être stables qu'à un pH très supérieur à celui du sang et des fluides corporels; ainsi, ils ne sont pas souhaitables comme préparations de fer destinées à l'administration non orale. Dans le cas du complexe de dextrane ferrique, qui a été préparé en vue de l'administration non orale de fer, le dextrane lui-même est coûteux; il est extrêmement lent à se décomposer dans le corps; il est cumulatif; quand il est administré par voie non orale, il est médiocrement repris par le système réticulo-endothélial du corps, il s'accumule dans le sang, il agit comme antigène en donnant naissance à un anticorps et il est rapporté comme carcinogène. Ainsi, il est discutable comme préparation de fer non orale.

Dans le cas du complexe de dextrine ferrique, la dextrine, au contraire du dextrane, n'est pas cumulative à l'égard de la métabolisation des enzymes présents dans le corps et elle ne donne naissance à aucun anticorps nuisible. Ayant un poids moléculaire élevé, le complexe de dextrine ferrique n'est pas filtré par les reins et est excrété dans l'urine.

La dextrine contient cependant un groupe réducteur susceptible de donner naissance à un ion ferreux libre par réduction du composé ferrique. Au surplus, le complexe de dextrine ferrique en solution aqueuse perd de sa stabilité au cours d'une conservation prolongée, ainsi que par traitement thermique.

Au surplus, la titulaire a tenté d'améliorer la stabilité de la préparation en utilisant une dextrine à haut poids moléculaire, mais a échoué, n'obtenant pas les résultats qu'elle escomptait; seules des préparations à médiocre effet curatif et à basse teneur en fer ont été obtenues. On a également tenté de préparer un complexe de dextrine ferrique à teneur accrue en fer pour améliorer les effets curatifs et diminuer les effets du groupe réducteur de la dextrine pour limiter la formation de l'ion ferreux libre. Un tel complexe s'est toutefois révélé instable avec une rétention diminuée d'eau. La titulaire a, selon la présente invention, obtenu avec succès un complexe de fer ne présentant pas les inconvénients précités, et satisfaisant aux exigences énumérées précédemment, par une liaison coordinative, dans une proportion favorable, d'une dextrine présentant un poids moléculaire convenable et d'au moins un acide hydroxycarboxylique choisi parmi l'acide citrique, l'acide gluconique, l'acide tartrique, l'acide malique, l'acide succinique ou un de leurs sels alcalins, de préférence le citrate de sodium ou le citrate de potassium, de manière à créer un composé réactif polyferrique, désigné par la suite par composé polyfer (III).

La présente invention conduit à une préparation de fer non orale très stable et parfaitement inoffensive, contenant 35-47% de fer, et dont le fer, lors de l'administration, est à peine excrété dans l'urine et ne contient pratiquement pas de fer libre.

Selon la présente invention, on peut obtenir une solution brute de dextrine-polyhydroxycarboxylatofer (III) en mélangeant et en chauffant sous agitation pendant 1-5 h à 100-130°C, de préférence 102-120°C, dans un récipient équipé de moyens de chauffage et d'agitation, les substances suivantes:

1. composé de polyfer (III),
2. dextrine ayant un poids moléculaire moyen, calculé à partir du nombre de groupes terminaux-réducteurs mesuré par la méthode de Somogy-Nelson, de 2500-10000, de préférence 3500-6000, dont une solution à 2% après repos à 4°C pendant 7 j ne forme aucun précipité (désignée ci-après simplement par dextrine), à raison de 0,75-1,60 mol (unité résiduelle de glucose) par mole de fer,
3. au moins un acide hydroxycarboxylique choisi parmi l'acide citrique, l'acide gluconique, l'acide tartrique, l'acide malique et l'acide succinique ou un de leurs sels alcalins, de préférence l'acide citrique ou son sel de sodium ou de potassium, à raison de 0,02-0,20 mol, de préférence 0,05-0,16 mol par mole de fer,
4. au moins un carbonate alcalin choisi entre le carbonate de sodium et le carbonate de potassium, et
5. de l'eau.

Selon une variante, on peut obtenir par le procédé suivant la solution brute de dextrine-polyhydroxycarboxylatofer (III):

1. Chauffer sous agitation pendant 1-5 h à 100-130°C, de préférence 102-120°C, en présence d'un carbonate alcalin, le mélange du composé de polyfer (III) et de dextrine à raison de 0,75-1,60 mol (unité résiduelle de glucose) par mole de fer.
2. Diluer la solution réactionnelle résultante avec de l'eau et la filtrer pour éliminer la substance n'ayant pas réagi.
3. Séparer le complexe dextrine-polyfer (III) par précipitation en ajoutant au filtrat au moins un alcool inférieur choisi entre le méthanol, l'éthanol et l'isopropanol, et centrifugation ultérieure.

De préférence par répétition du processus ci-dessus, on peut obtenir un complexe oléat de dextrine-polyfer (III) purifié contenant de l'eau alcoolique.

La concentration de l'alcool inférieur dans ce procédé doit être d'au moins 30% en volume, mais il n'est pas souhaitable de porter inutilement à une valeur élevée la concentration en alcool, car cela abaisse l'efficacité de la purification.

4. Dissoudre le complexe de dextrine-polyfer (III) purifié résultant contenant de l'eau alcoolique telle quelle ou après séchage, par chauffage avec de l'eau.

Dans le cas de l'emploi d'un complexe de dextrine-polyfer (III) purifié contenant de l'eau et de l'alcool inférieur, il est désirable de distiller l'alcool inférieur par ébullition pendant une période appropriée.

5. Chauffer la solution obtenue du complexe de dextrine-polyfer (III) sous agitation pendant 1-5 h à 110-130°C dans un récipient fermé, après addition de 0,02-0,2 mol, de préférence 0,05-0,16 mol/mol de fer, d'au moins un acide hydroxycarboxylique ou d'un sel alcalin de celui-ci.

La solution brute de complexe de dextrine-polyhydroxycarboxylatofer (III) obtenue par l'un quelconque des processus ci-dessus est filtrée et, au filtrat, on ajoute au moins un alcool inférieur choisi entre le méthanol, l'éthanol et l'isopropanol, de sorte que ledit complexe précipite; on sépare par centrifugation le précipité et en répétant ce processus si on le désire, on obtient un complexe de dextrine-polyhydroxycarboxylatofer (III) purifié. On sèche ensuite ce complexe contenant de l'eau et l'alcool inférieur dans une chambre de séchage à l'air chaud ou sous vide: au besoin, on broie et on le conserve en vue de sa préparation sous forme d'un médicament non oral à base de fer.

Le processus de purification précité élimine efficacement le sel alcalin n'ayant pas réagi de l'acide hydroxycarboxylique, le fer libre, un complexe à basse teneur en fer et un complexe à bas poids

moléculaire, ce qui contribue ainsi à l'amélioration de la stabilité et de la sécurité du complexe selon la présente invention.

Le composé de polyfer (III) destiné à être employé dans la présente invention peut être obtenu de manière relativement simple, par exemple en faisant tomber lentement goutte à goutte un excès d'une solution aqueuse d'un carbonate alcalin dans une solution aqueuse de chlorure ferrique tout en agitant soigneusement, en refroidissant ou à température ambiante, et en lavant la suspension résultante à l'eau distillée ou à l'eau pure, et enfin en séparant par filtration ou centrifugation. Dans le composé de polyfer (III) ainsi obtenu, il est désirable que l'électrolyte qui empêche la liaison coordinative des autres composants et, par suite, provoque une diminution de la teneur en fer soit éliminé autant que possible; cette élimination peut être atteinte relativement facilement et plus économiquement par le processus ci-dessus que par échange d'ions ou dialyse.

Dans la présente invention, une grande importance est accordée à l'emploi de l'acide hydroxycarboxylique ou de son sel alcalin. En d'autres termes, quand on introduit l'acide hydroxycarboxylique ou son sel alcalin comme composant du complexe selon l'invention, une charge négative est conférée à la substance finale et la stabilité en solution peut être remarquablement améliorée par rapport au complexe de dextrine-polyfer (III). En particulier, le perfectionnement le plus frappant sur la stabilité de la phase en solution est atteint quand on utilise le sel alcalin de l'acide citrique en quantité de 0,02-0,20 mol, de préférence 0,05-0,16 mol/mol de fer. De même, on observe une tendance du poids moléculaire du complexe à diminuer quand augmente la proportion du sel alcalin d'hydroxyde carboxylique ayant réagi dans le complexe; ainsi, la quantité utilisée de sel joue le rôle de facteur d'ajustement du poids moléculaire de ce complexe.

Comme il est clair selon les expériences qui seront décrites ci-après, le volume de dextrine dans le complexe selon l'invention présente une grande importance sur la stabilité en solution dudit complexe; on peut généraliser en exprimant que plus est important le volume de dextrine et plus sera faible la teneur en fer dans la matière, tandis que la teneur en fer libre sera plus importante, avec pour résultat la diminution de la stabilité et de la sécurité. Une réduction extrême du volume de dextrine n'est cependant pas désirable, car elle provoque une diminution de la rétention d'eau du complexe et la diminution concomitante de la stabilité de la solution.

La présente invention est toutefois caractérisée en ce que le volume de dextrine est minimisé autant que la nécessité le permet, de sorte que le complexe présente une teneur élevée en fer, et on utilise l'acide hydroxycarboxylique pour compenser une diminution des propriétés hydrophiles du complexe. Ainsi, le complexe selon l'invention doit contenir de la dextrine en quantité telle que l'on puisse obtenir un complexe à poids moléculaire élevé, à la valeur adéquate, sans abaisser la stabilité en solution du complexe et, selon la présente invention, cela est obtenu en utilisant la dextrine à raison de 0,75-1,6 mol (unité résiduelle de glucose) par mole de fer.

Le complexe de dextrine-polyhydroxycarboxylatopolyfer (III) ainsi obtenu est une poudre amorphe, inodore, brun foncé, que l'on peut lentement dissoudre dans l'eau froide, qui se dissout facilement dans l'eau chaude et qui, une fois dissoute, donne une solution stable qui ne précipite pas, même au refroidissement; cette solution est complètement stable au voisinage de la neutralité et elle se dissout légèrement dans les solvants organiques tels que l'éthanol, le méthanol, l'acétone, l'éther, etc.

Ce complexe est un composé à poids moléculaire élevé chargé négativement; son poids moléculaire moyen, mesuré à partir de la pression osmotique, est d'environ 140000 et il comporte une certaine répartition du poids moléculaire. Le complexe de fer fabriqué selon la présente invention présente les caractéristiques suivantes:

1. en ce qui concerne sa teneur élevée en fer, il est très favorable en vue de sa mise sous forme de médicament et de sa conservation;
2. quand il est administré par voie intraveineuse, il peut

rapidement être repris dans la moelle des os, le foie, la rate et autres tissus endothéliaux et ne s'accumule pas dans le sang, au contraire des composés de dextrane ferrique;

3. la solution aqueuse du complexe est stable au voisinage de la neutralité, et par suite elle ne risque que peu d'endommager les tissus;

4. comme ses composants autres que le fer sont la dextrine et l'acide hydroxycarboxylique qui peuvent être métabolisés, le complexe n'est pas cumulatif après administration et est exempt d'effets secondaires dangereux;

5. sa préservabilité extrêmement élevée et sa très bonne stabilité thermique en phase solution sont très favorables, après stérilisation, au moment de sa mise sous forme de médicament, de sa conservation et de sa distribution dans le commerce.

La toxicité et les activités pharmacologiques du complexe selon la présente invention ont été étudiées et sont décrites ci-après:

Les essais de toxicité aiguë du complexe dextrine-polycitratofer (III) selon la présente invention, en utilisant des groupes d'essais de huit souris mâles, ont indiqué que la LD₅₀ du complexe est d'environ 460 mg Fe/kg dans le cas de l'administration intraveineuse et supérieure à 2500 mg Fe/kg dans le cas de l'administration sous-cutanée.

De même, on a injecté par voie sous-cutanée, dans le ventre ou dans le dos de six cobayes mâles, des doses de 10 mg Fe/kg de ce complexe trois fois par jour pour les sensibiliser; après trois semaines, on les a examinés pour l'anaphylaxie systémique et on a procédé à l'essai Schlitz-Dale ainsi qu'à d'autres essais en utilisant l'ileon du cobaye sensibilisé pour déterminer l'antigénécité; mais, dans tous les cas, les résultats ont été négatifs.

Le complexe de dextrine-polycitratofer (III) selon l'invention, contenant du ⁵⁹Fe, avec une teneur en fer de 250 mg, a été mélangé à 20% de glucose et administré par voie intraveineuse à des malades souffrant d'anémie par déficience en fer agastrique, pour étudier le comportement du fer. De la courbe de disparition du fer plasmatique, on déduit que la demi-vie du fer est d'environ 29 mn; la courbe d'utilisation du fer par les globules rouges continue à s'élever pendant 14 j et le taux d'utilisation du fer est enregistré à plus de 70%. De même, une mesure superficielle de la radio-activité corporelle indique que la répartition du ⁵⁹Fe dans le corps au bout de 24 h est la plus élevée dans le foie, puis la moelle et la rate; après 3 ou 4 j, elle est plus élevée dans la moelle, tandis qu'elle commence à baisser dans le foie, et la teneur dans le cœur qui représente la concentration dans le sang augmente, ce qui montre comment il est utilisé par les globules rouges.

D'autre part, selon la gravité de l'état du malade, on administre par voie intraveineuse ou intramusculaire une à deux ampoules par jour d'une composition liquide pour injection [chaque ampoule contenant 2 ml de liquide contenant 110-145 mg (c'est-à-dire 50 mg de fer) de dextrine-polycitratofer (III) selon l'invention, 80 mg de sorbitol de la quantité adéquate d'eau distillée pour injection] 2 à 7 fois par semaine à 55 malades souffrant d'anémie par déficience en fer en raison de troubles gynécologiques. Les résultats révèlent que dans 38 cas l'hémoglobine augmente de plus de 1,5 g/dl, dans 12 cas de plus de 1,4 à 1,0 g/dl et dans 5 cas de moins de 1,0 g/dl. Ainsi, on observe une amélioration importante dans la plupart des cas; aucun effet secondaire n'est observé dans aucun cas et aucun symptôme d'empoisonnement aigu par le fer, d'allergies, de lésions fonctionnelles du foie n'est observé.

On peut préparer en vue de l'injection le complexe selon l'invention en le dissolvant dans de l'eau distillée ou de préférence en l'ajoutant à un volume adéquat d'eau ou à un agent isotonique du type non réducteur tel que du sel, de l'hexitol tel que le sorbitol et le mannitol, un polyalcool tel que le glycérol ou l'éthylène glycol.

Chaque quantité d'agent isotonique correspondant à des teneurs en fer de 10 mg Fe/kg, 25 mg Fe/kg, 50 mg Fe/kg et 100 mg Fe/kg est de préférence de l'ordre de: 47-52 mg/ml (et ainsi de suite) 40-45, 24-34 et 0-12 dans le cas de l'emploi du sorbitol ou du mannitol; de 24-27, 20-23, 12-7 et 0-6 dans le cas du glycérol; de 17-19, 14-15,

8-12 et 0-4 dans le cas de l'éthylène glycol, et de 7-9, 6-7, 4-6 et 0-2 dans le cas du sel.

Exemple 1:

- 5 On prépare un composé de polyfer (III) frais comme suit:
On fait tomber goutte à goutte 176 g de carbonate de sodium dissous dans 800 ml d'eau, lentement, dans 1760 ml d'une solution aqueuse de 352 g d'hexahydrate de chlorure ferrique, tout en agitant à la température ambiante. Après 10 mn, on ajoute une autre
- 10 quantité de 120 g de carbonate de sodium dissous dans 350 ml d'eau. On lave d'une manière répétée, avec de l'eau, les précipités obtenus, on les sépare par centrifugation et on obtient ensuite 720 g d'hydroxyde ferrique sous une forme glaiseuse contenant de l'eau.
- On introduit ensuite dans un autoclave 185 g dudit composé
- 15 (0,25 mol en atomes de fer), 34 g de dextrine de poids moléculaire 5000, 7,4 g de citrate de sodium dihydraté et 2,8 g de carbonate de sodium anhydre en même temps qu'une petite quantité d'eau et, après mélange, on les fait réagir sous agitation pendant 2 h à 120°C, ce qui donne une solution brute brun foncé de complexe de
- 20 dextrine-polycitratofer (III). Cette solution est filtrée après addition de 500 ml d'eau pour éliminer les substances insolubles dans l'eau. Dans le filtrat obtenu, après dilution à l'eau jusqu'à un total de 1000 ml, on ajoute 640 ml de méthanol, à la suite de quoi le produit précipite. Après repos pendant quelque temps, on rejette le liquide
- 25 surnageant et, au dépôt obtenu par centrifugation, on ajoute 350 ml d'eau et on chauffe pour dissoudre au bain-marie. Après refroidissement, on filtre sur de la pulpe et on dilue le filtrat à l'eau jusqu'à un volume total de 600 ml. A cette solution, on ajoute 600 ml d'éthanol et, après repos pendant quelque temps, on rejette le
- 30 liquide surnageant; après centrifugation, on obtient un gâteau de complexe de dextrine-polycitratofer (III) purifié contenant de l'eau et de l'éthanol. On sèche le précipité à température ambiante sur chlorure de calcium sous pression réduite et on broie la substance sèche obtenue, ce qui donne 26,3 g d'une poudre brun foncé du
- 35 complexe oléaté de dextrine-polycitratofer (III), la teneur en sel étant de 43,5% et le rendement de 81,4% (exprimé en fer).

Exemple 2:

- On fait réagir 78 g de composé polyfer (III) frais (5,6 g exprimés
- 40 en fer), 19,5 g de dextrine de poids moléculaire 5100, 2,9 g (0,01 mol) de citrate de sodium dihydraté, 1,2 g de carbonate de sodium anhydre et une petite quantité d'eau sous agitation pendant 3 h à 115°C dans un autoclave en verre, ce qui donne une solution concentrée de complexe de dextrine-polycitratofer (III). Après
- 45 addition de 200 ml d'eau, on filtre cette solution et on dilue le filtrat à l'eau jusqu'à un volume total de 400 ml. On ajoute alors 285 ml de méthanol pour précipiter le complexe. Après centrifugation, on chauffe le précipité pour le dissoudre dans 150 ml d'eau; on refroidit et on filtre avec soin sur de la pulpe, et on dilue le filtrat à l'eau
- 50 jusqu'à un volume total de 230 ml. Par addition de 250 ml d'éthanol, le complexe est précipité et centrifugé. On sèche le sédiment sous pression réduite sur chlorure de calcium, ce qui donne 10,4 g de complexe oléaté de dextrine-polycitratofer (III) avec une teneur en fer de 43,0%. Le rendement est de 80,4%
- 55 (exprimé en fer).

Exemple 3:

- En utilisant 1,0 g (0,01 mol) de glycolate de sodium au lieu du
- 60 citrate de sodium dihydraté, et en conservant le même processus qu'à l'exemple 2, on obtient 11,9 g de complexe de dextrine-polyfer (III) glycolique avec une teneur en fer de 38,7% et un rendement de 82,1% (exprimé en fer).

Exemple 4:

- En utilisant 2,2 g (0,01 mol) de gluconate de sodium au lieu du
- 65 citrate de sodium dihydraté, et en conservant le même processus qu'à l'exemple 2, on obtient 10,9 g de complexe de dextrine-polyfer (III)

gluconique avec une teneur en fer de 42,8% et un rendement de 83,9% (exprimé en fer).

Exemple 5:

En utilisant 2,3 g (0,01 mol) de tartrate de sodium dihydraté au lieu du citrate de sodium dihydraté, et en suivant le processus de l'exemple 2, on obtient 11,0 g de complexe de dextrine-polyfer (III) tartrique avec une teneur en fer de 42,1% et un rendement de 82,1% (exprimé en fer).

Exemple 6:

En utilisant 1,8 g (0,01 mol) de malate de sodium au lieu du citrate de sodium dihydraté et en suivant le processus de l'exemple 2, on obtient 10,8 g de complexe de dextrine-polyfer (III) malique, avec une teneur en fer de 39,3% et un rendement de 75,0% (exprimé en fer).

Essai de stabilité thermique

On prépare et on introduit dans des ampoules des solutions aqueuses à une concentration en fer de 25 mg/ml de complexe de dextrine-polycitratofer (III) obtenu à l'exemple 2 et de complexe de dextrine-polyfer (III) obtenu de la même manière qu'à l'exemple 2, sauf qu'aucune addition de citrate de sodium dihydraté n'est opérée. On chauffe les ampoules à 100°C pour essayer leur stabilité thermique. Toutes les 25 h, on compare les échantillons en ce qui concerne leur aspect et le test cataphorétique pour l'évaluation de

la stabilité thermique. La comparaison indique que l'échantillon du complexe oléaté de dextrine-polycitratofer (III) ne change pas d'aspect, même au bout de 200 h, et se comporte bien à l'essai cataphorétique également, tandis qu'au contraire le complexe de dextrine-polyfer (III) obtenu sans addition de citrate de sodium se gélifie au bout de 25 h et révèle un résidu au test cataphorétique. Des essais semblables sont effectués avec des sels alcalins d'autres acides hydroxycarboxyliques utilisables dans la présente invention et révèlent que ces sels, bien que quelque peu inférieurs au citrate de sodium, sont notablement supérieurs en stabilité thermique au complexe de dextrine-polyfer (III).

Tous les essais de stabilité thermique mentionnés ci-après sont réalisés de la même manière et dans les mêmes conditions que précédemment.

Exemples 7 à 11:

On fait réagir ensemble dans des conditions identiques, et pratiquement de la même manière qu'à l'exemple 1, 0,01, 0,02, 0,10, 0,15 et 0,3 mol/mol de fer de citrate de sodium dihydraté, 146 g (0,2 mol en fer) du nouveau composé polyfer (III) fraîchement obtenu, 42 g de dextrine à un poids moléculaire de 5600 et 2,3 g de carbonate de sodium anhydre.

On contrôle les complexes ainsi obtenus de dextrine-polycitratofer (III) pour ce qui concerne leur rendement, leur teneur en fer et leur stabilité thermique, les résultats étant réunis au tableau 1:

Tableau 1

Exemple No	Rapport moléculaire fer: citrate de sodium	Rendement (%)	Teneur en fer (%)	Durée de chauffage et observations
7	1:0,01	Cal. 84	38,1	Gel après 125 h; résidu contrôlé à l'essai cataphorétique
8	1:0,02	Cal. 85	37,5	Pas de changement d'aspect après 200 h; léger résidu contrôlé au test cataphorétique
9	1:0,10	82	39,8	Pas de changement d'aspect après 200 h; bon résultat à l'essai cataphorétique
10	1:0,15	80	41,8	Idem
11*	1:0,30	58	42,3	Idem

* Le complexe de l'exemple 11 est inférieur aux autres complexes de dextrine-polycitratofer (III), avec des valeurs de pH et de pression osmotique élevées et un bas poids moléculaire.

Exemple 12:

On chauffe sous agitation au bain d'huile 158 g du composé de polyfer (III) fraîchement obtenu (0,2 mol en fer), 32,1 g de dextrine de poids moléculaire 3800 et 2,0 g de carbonate de sodium anhydre, en même temps qu'une petite quantité d'eau. On contrôle la température de chauffage à 102°C pour que l'ensemble soit sous reflux modéré. Après 2 h de réaction, le mélange réactionnel brun devient une solution homogène brun foncé qui est une solution concentrée de complexe de dextrine-polyfer (III). On dilue cette solution avec 400 ml d'eau, on la refroidit et on la filtre pour éliminer une petite quantité de substance insoluble n'ayant pas réagi. On dilue le filtrat obtenu à l'eau jusqu'à un volume total de 800 ml puis on ajoute 520 ml de méthanol pour séparer le dépôt. Au dépôt, on ajoute 600 ml d'eau et on chauffe le mélange jusqu'à dissolution en agitant dans un bain-marie. Après refroidissement, on filtre la solution sur de la pulpe et on dilue le filtrat à l'eau jusqu'à un

volume total de 700 ml puis on ajoute 880 ml de méthanol pour précipiter le complexe de dextrine-polyfer (III). Après repos pendant quelque temps, on élimine le liquide surnageant et on centrifuge le précipité, ce qui donne un gâteau de complexe de dextrine-polyfer (III) purifié contenant de l'eau et du méthanol. Au complexe, on ajoute 260 ml d'eau, on chauffe le mélange sous agitation jusqu'à dissolution et on chasse par distillation le méthanol qu'il contient. Après refroidissement, on filtre la solution et on la dilue à l'eau jusqu'à un volume total de 400 ml. On reprend une portion de cette solution pour déterminer quantitativement sa teneur en fer, le rendement étant de 89,6% en fer. On introduit la solution dans un autoclave simple et on la fait réagir pendant 2 h à 120°C après addition de 0,95 g de citrate de sodium dihydraté. Après refroidissement, la solution réactionnelle est filtrée sur une étoffe de soie, et on dilue le filtrat à l'eau jusqu'à un volume total de 400 ml. Par addition de 290 ml d'éthanol à la solution, le complexe dextrine-

polycitratofer (III) précipite. Ce complexe contenant de l'eau et de l'éthanol est séché à température ambiante sous pression réduite en présence de chlorure de calcium et la substance sèche obtenue est broyée, ce qui donne 18,8 g du complexe sous forme d'une poudre brun foncé dont la teneur en fer est de 46,5% et le rendement de 77,7% (exprimé en fer).

Exemple 13:

1072 g de composé de polyfer (III) fraîchement produit (1,4 mol exprimée en fer), 280 g de dextrine de poids moléculaire de 5300 et 15,7 g de carbonate de sodium anhydre sont introduits en même temps que 120 ml d'eau dans un récipient de réaction équipé d'un condenseur à reflux et soumis à 4 h de réaction à 103°C sous agitation, ce qui donne une solution de dextrine-polyfer (III).

On ajoute 280 ml d'eau à la solution que l'on filtre sur de la pulpe, et on dilue le filtrat à l'eau jusqu'à un volume total de 5600 ml. On ajoute à la solution 3800 ml de méthanol pour précipiter le complexe que l'on sépare par centrifugation. On chauffe le sédiment obtenu pour le dissoudre dans 4200 ml d'eau. Après refroidissement, on filtre à nouveau sur pulpe et on dilue le filtrat à l'eau jusqu'à un volume total de 5000 ml. On ajoute 6300 ml de méthanol à la solution obtenue pour précipiter le complexe. On sépare le complexe et on le chauffe pour le dissoudre dans 2100 ml d'eau puis on chasse le méthanol par distillation. La solution obtenue est diluée à l'eau pour donner 2800 ml de solution de complexe de dextrine-polyfer (III), le rendement étant de 92,2% exprimé en fer.

En utilisant 400 ml (10,3 g exprimés en fer) de la solution ainsi obtenue de complexe de dextrine-polyfer (III) et 5,4 g de citrate de sodium dihydraté et pratiquement de la même manière qu'à l'exemple 12, on obtient 23,7 g de complexe de dextrine-polycitratofer (III) d'une teneur en fer de 39,6% et avec un rendement de 83,9% (exprimé en fer).

Exemple 14:

En utilisant 400 ml (10,3 g exprimés en fer) de la solution de complexe de dextrine-polyfer (III) obtenu à l'exemple 13 et 1,81 g de glycolate de sodium, et en suivant le processus de l'exemple 12, on obtient 23,8 g de complexe de dextrine-polyfer (III) glycolique d'une teneur en fer de 38,8% et un rendement de 82,1%.

Exemple 15:

En utilisant 400 ml (10,3 g exprimés en fer) de la solution du complexe de dextrine-polyfer (III) obtenu à l'exemple 13 et 4,0 g de gluconate de sodium, et en suivant le même processus qu'à l'exemple 12, on obtient 24,0 g de complexe de dextrine-polyfer (III) gluconique d'une teneur en fer de 39,8% et un rendement de 85,7% (exprimé en fer).

Exemple 16:

En utilisant 400 ml (10,3 g en fer) de la solution de complexe de dextrine-polyfer (III) obtenu à l'exemple 13 et 5,0 g de citrate de sodium hexahydraté, et en suivant le processus de l'exemple 12, on obtient 24,5 g de complexe de dextrine-polyfer (III) succinique d'une teneur en fer de 38,2% et un rendement de 83,9% (exprimé en fer).

Exemple 17:

En utilisant 400 ml (10,3 g exprimés en fer) de la solution de complexe de dextrine polyfer (III) obtenu à l'exemple 13 et 4,2 g de tartrate de sodium dihydraté, et en suivant le processus de l'exemple 12, on obtient 24,3 g de complexe de dextrine-tartratopolyfer (III) d'une teneur en fer de 38,2% et un rendement de 83,0% (exprimé en fer).

Exemple 18:

En utilisant 400 ml (10,3 g en fer) de la solution de complexe de dextrine-polyfer (III) obtenu à l'exemple 13 et 3,3 g de malate de sodium, et en suivant le processus de l'exemple 12, on obtient 24,2 g de complexe de dextrine-polymalatofer (III) avec une teneur en fer de 39,0% et un rendement de 83,9% (exprimé en fer).

Essai de stabilité thermique:

On soumet à l'essai de stabilité thermique la solution de complexe de dextrine-polyfer (III), c'est-à-dire le produit intermédiaire et le complexe de dextrine-polycitratofer (III), c'est-à-dire le produit final obtenu à l'exemple 13.

Une préparation en ampoule de complexe de dextrine-polyfer (III) sans addition d'acide citrique se gélifie au bout de 25 h de chauffage à 100°C et laisse un point de résidu au test cataphorétique.

Au contraire, une préparation en ampoule du complexe de dextrine-polycitratofer (III) ne change pas d'aspect, même au bout de 200 h de chauffage à 100°C, et se comporte bien à l'essai cataphorétique. Des essais de stabilité thermique semblables effectués sur les composés obtenus aux exemples 14 à 18 ci-dessus indiquent que ces composés, bien qu'un peu inférieurs aux complexes de dextrine-polycitratofer (III) sont nettement supérieurs en stabilité thermique au complexe de dextrine-polyfer (III).

Exemples 19 à 23:

En utilisant 907 g de composé de polyfer (III) fraîchement obtenu, (1,2 mol exprimée en fer), 240 g de dextrine de poids moléculaire 5000 et 13,5 g de carbonate de sodium anhydre, et en suivant le processus de l'exemple 13, on obtient 2400 ml d'une solution complexe de dextrine-polyfer (III). Les complexes de dextrine-polycitratofer (III) obtenus en faisant réagir respectivement 0,01, 0,05, 0,10, 0,15 et 0,50 mol/mol de fer de citrate de sodium dihydraté avec 400 ml (10,25 g exprimés en fer) de cette solution sont soumis à l'examen pour déterminer leur teneur en fer; le rendement (exprimé en fer), la stabilité thermique et les résultats sont réunis au tableau 2.

Tableau 2

Exemple No	Rapport moléculaire fer: citrate de sodium	Teneur en fer (%)	Rendement (%)	Durée de chauffage et observations
19	1:0,01	40,5	88,4	Précipite après 150 h; résidus apparaissant au test cataphorétique
20	1:0,05	40,1	84,8	Pas de changement d'aspect après 200 h, bons résultats au test cataphorétique
21	1:0,10	40,6	85,7	Idem
22	1:0,15	29,5	82,1	Idem
23*	1:0,50	37,1	72,3	Idem

* Le complexe de l'exemple 23, présentant des valeurs plus élevées du pH et de la pression osmotique et à plus bas poids moléculaire, est inférieur aux autres complexes de dextrine-polycitratofer (III).

Le complexe selon la présente invention est supposé être constitué de manière telle qu'une chaîne hydrophobe de polyfer (III) s'est transformée, à la suite d'une liaison de coordination avec la dextrine hydrophile et l'acide hydroxycarboxylique, en un complexe de dextrine-hydroxycarboxylatepolyfer (III), qui donne une dispersion stable dans l'eau, mais qui contient une petite quantité de dextrine libre et constitue une substance à poids moléculaire élevé avec une certaine répartition de poids moléculaire.

La composition élémentaire, la composition résiduelle, les spectres d'absorption infrarouge, le poids moléculaire, la répartition de tailles de particules, la cataphorèse, la chromatographie en couches minces, la viscosité intrinsèque, la polarographie, la filtration sur gel et autres mesures des complexes selon l'invention sont maintenant décrits dans ce qui suit.

a. Composition élémentaire

Procédé de mesure

— Analyse de la teneur en fer: chaque échantillon est décomposé dans l'acide chlorhydrique puis réduit par de la poudre de zinc en ions ferreux, et la teneur en fer est mesurée par une méthode d'oxydoréduction utilisant le sulfate d'ammonium-cérium (IV) et l'o-phénanthroline comme indicateur.

— Analyse de la teneur en sodium: mesure par photométrie à la flamme.

Résultats:

Les résultats des analyses ci-dessus sont réunis au tableau 3:

Tableau 3

Exemple N°	C%	H%	Fe%	Na%
1	14,4	2,4	43,5	2,1
12	12,7	2,1	46,5	0,7
21	16,4	2,6	40,6	2,2

b. Composition résiduelle

Procédé de mesure

— Polyfer (III) $[\text{FeOOH}]_n$: calculé à partir de la teneur en fer obtenue dans ce qui précède.

— Dextrine résiduelle $[\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5]_m$ et dextrine libre $[\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5]_l$: chaque échantillon est hydrolysé à l'acide chlorhydrique, ce qui convertit ainsi totalement la dextrine en glucose, et on détermine quantitativement ce dernier par la méthode de Bertrand. Les résultats sont convertis en volume de dextrine, c'est-à-dire en teneur totale en dextrine. La teneur en dextrine libre est déterminée de la manière suivante: partant du fait que la partie complexe du complexe de la présente invention est chargée négativement, on coprécipite cette partie complexe en utilisant un excès de solution de méthylglycolchitosan, c'est-à-dire un agent de titrage colloïdal chargé positivement, puis en précipitant l'excès de méthylglycolchitosan par addition d'une solution de potassium-polyvinylsulfate, c'est-à-dire un agent de titrage colloïdal chargé négativement. La dextrine libre subsistant dans le liquide surnageant est hydrolysée par l'acide chlorhydrique pour être convertie en glucose, puis les résultats de la détermination quantitative par la méthode de Bertrand sont transformés en volume de dextrine. La différence entre la teneur totale en dextrine et la teneur en dextrine libre est considérée comme la teneur résiduelle en dextrine.

— Acide citrique résiduel $[\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7]$: chaque échantillon est hydrolysé par l'acide chlorhydrique 6N puis envoyé à travers une colonne remplie d'une résine d'échange d'ions fortement acide, (Amberlite IR-120) pour éliminer le fer qui gêne la mesure. L'effluent

est concentré jusqu'à siccité en un solide que l'on dissout dans un mélange eau-éthanol. On introduit alors la solution dans une cellule de titrage conductométrique et, en utilisant une solution de 0,1N de NaOH, on réalise le titrage conductométrique.

A partir du volume de NaOH 0,1N consommé pour la neutralisation, on calcule l'acide citrique résiduel.

Résultats:

Les résultats des mesures sont réunis au tableau 4:

Tableau 4

Résidu (formules)43	Exemple 1	Exemple 12	Exemple 21
Polyfer (III) résiduel $[\text{FeOOH}]_n$	69,3%	74,0%	64,6%
Dextrine résiduelle $[\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5]_m$	13,4%	17,2%	15,2%
Acide citrique résiduel $[\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7]$	12,9%	2,8%	13,3%
Dextrine libre résiduelle $[\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5]_l$	8,0%	8,3%	10,3%

c. Spectre infrarouge

Procédé de mesure

La mesure est faite par la méthode de la tablette au bromure de potassium en utilisant le spectrophotomètre IR (modèle fabriqué par la firme Hitachi EPI-G3).

Résultats:

Les spectres d'absorption infrarouge de tous les échantillons mesurés concordent les uns avec les autres.

Comme exemple typique, on prend le complexe de l'exemple 1 et son spectre d'absorption infrarouge, et les caractéristiques de chaque absorption sont reportées à la fig. 1 et au tableau 5.

Tableau 5

Longueur d'onde absorbée (cm ⁻¹)	Caractéristiques	Remarques
3400	Forte absorption due à la vibration d'étirement du OH associé	Attribué au composé de dextrine-polyfer (III) résiduelle et à l'acide citrique résiduel
2900	Faible absorption due à la vibration d'étirement du $-\text{CH}_2-$	Attribuée à la dextrine résiduelle et à l'acide citrique résiduel
1600	Absorption large et forte due à la vibration d'étirement de l'acide carboxylique	Attribuée à l'acide citrique résiduel



Tableau 5 (suite)

Longueur d'onde absorbée (cm ⁻¹)	Caractéristiques	Remarques
1380	Large et forte absorption due à la vibration d'étirement de l'acide carboxylique C—O et due à la vibration de déformation de OH	Attribuée à l'acide citrique résiduel
1150	Faible absorption due à la vibration d'étirement de C—O—C	Attribuée à la dextrine résiduelle
1080	Faible absorption due à la vibration d'étirement du OH secondaire	Attribuée à l'acide citrique-dextrine résiduelle
1020	Forte absorption due à la vibration d'étirement du OH primaire	Attribuée à la dextrine résiduelle
700	Absorption due à la vibration de déformation de OH	Attribuée au composé oléaté du polyfer (III) résiduel

Les résultats de la fig. 1 et du tableau 5 confirment la théorie selon laquelle le complexe de la présente invention représente un complexe de coordination du polyfer (III) avec la dextrine et l'acide citrique.

d. Poids moléculaire moyen

Procédé de mesure

La relation entre la concentration (C) et la pression osmotique (π) des échantillons des complexes des exemples 1 et 21 est déterminée en utilisant un osmomètre à membrane à haute vitesse et on calcule le poids moléculaire moyen en $\overline{M}_n$ à partir de la formule $\overline{M}_n = RT (\pi/C)_{C=0}$ (dans laquelle $R = 84,7$ l·cm/colonne d'eau par degré moléculaire, T = température absolue du système mesuré). A titre de référence, le poids moléculaire du complexe selon la présente invention, duquel la dextrine libre a été éliminée autant que possible par ultra-filtration, a été mesuré et le résultat est de $2,34 \times 10^5$.

Résultats:

Les résultats des mesures ci-dessus sont réunis au tableau 6.

Tableau 6

Exemple No	$\overline{M}_n$
1	$1,4 \times 10^5$
21	$1,3 \times 10^5$

e. Répartition des tailles de particules

Procédé de mesure

On filtre six solutions aqueuses (en poids/volume %) des complexes des exemples 1, 12 et 21 sur des membranes d'ultra-filtration de différentes porosités; on mesure la concentration en fer

du filtrat par colorimétrie en utilisant l'o-phénanthroline et on déduit la distribution des tailles de particules de chaque échantillon de sa teneur en fer dans le filtrat.

Résultats:

La répartition des tailles de particules de chaque échantillon en solution aqueuse est d'environ 0,03-0,1 μ , et environ 90% de la taille de particules est de 0,05 à 0,08 μ .

f. Cataphorèse

Procédé de mesure

On immerge des membranes en acétate de cellulose (5 × 6 cm) dans des solutions tampons phosphoriques (de pH 5,7, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5 et 8,0); on élimine l'excès de solution en serrant les membranes entre des papiers-filtres puis on fixe chacune des membranes à une cellule cataphorétique remplie de la solution tampon phosphorique ayant le même pH que précédemment. On dépose sur la ligne centrale des membranes une solution à 6% (en poids/volume) et on fait passer un courant de 90 V pendant 40 mn, puis on observe la migration d'une tache brune de l'échantillon:

Résultats:

Tous les échantillons migrent vers l'anode, les distances de migration étant énumérées au tableau 7:

Tableau 7

pH de la solution tampon		5,7	6,0	6,5	7,0	7,5	8,0
Exemple No							
Distance de migration (mm)	1	11	9	10	11	10	10
	12	9	8	9	10	8	9
	21	10	10	10	11	9	10

Si des ions de fer libre étaient présents, du phosphate de fer jaune clair (FePO_4) est supposé se former par addition de phosphate primaire de sodium et demeurer au point de départ; mais, dans cet essai, aucune tache correspondante n'a été observée.

g. Chromatographie en couche mince (TLC)

Procédé de mesure

On dépose une tache du complexe de l'exemple 1 sur une plaque de TLC (5 × 20 cm) en poudre de verre (Silicagel fritté) et on la développe en utilisant les solvants de développement suivants: I) n-butanol/acétone/eau (4:5:1); II) acétate d'éthyle/acide acétique glacial/eau (3:1:1); III) éthanol/eau/ammoniaque aqueux (25:3:4). On détermine ensuite une réaction colorée en utilisant comme réactif le ferrocyanure de potassium et une solution mixte de bichromate de potassium et d'acide sulfurique, puis on mesure le R_f.

Résultats:

Comme le complexe de la présente invention est un composé à haut poids moléculaire, la tache ne migre pas depuis le point de dépôt. De même, aucune trace d'acide citrique, ni de citrate de sodium, ni de glucose libre n'est détectée.

h. Viscosité intrinsèque

Procédé de mesure

On prépare des solutions de concentration différente de chaque échantillon. Les densités de chaque solution et d'eau sont mesurées à $30 \pm 0,1^\circ\text{C}$ en utilisant un pycnomètre de Sprengel-Oswald. Par

ailleurs, on mesure le temps d'écoulement à $30 \pm 0,1^\circ\text{C}$ en utilisant un viscosimètre capillaire Ubbelohde et, à partir de ces mesures, on mesure la viscosité intrinsèque (η) = $\lim_{c \rightarrow 0} \text{sp}/c$ par extrapolation (nsp: viscosité spécifique; C: $c \rightarrow 0$ concentration de l'échantillon).

Résultats:

La viscosité intrinsèque (η) de chaque échantillon est donnée au tableau 8.

Tableau 8

Exemple No	(η)
1	0,049
12	0,050
21	0,052

i. Polarographie

Procédé de mesure

Conformément avec la norme JIS-K0111, on introduit dans un récipient d'électrolyse 5 ml d'électrolyte de support (solution tampon de Walpole) à pH 3,50, 4,50, 5,45, et on y ajoute 20 μl de solution échantillon (50,0 mg/ml), environ 25 mg Fe/ml ou 5 μl de solution de sulfate ferrique-ammonium (25 mg Fe/ml) comme source d'ions ferriques. On place le récipient dans un thermostat à 25°C et on introduit un courant d'azote pendant environ 15 mn pour éliminer l'oxygène dissous, à la suite de quoi on dispose des solutions d'électrolyte. Ces solutions sont soumises à une polarographie en courant continu dans les conditions suivantes: colonne de mercure de 60 cm, sensibilité du courant 30 nA/mm, amortissement 5, électrode standard au calomel saturé (VsSCE). Du polarogramme obtenu, on mesure le potentiel de demi-onde ($E_{1/2}$) et la hauteur d'onde (i).

Résultats:

Les valeurs mesurées du potentiel de demi-onde et de la hauteur d'onde du complexe de l'exemple 1 et de l'ion ferrique sont indiquées au tableau 9 et les résultats du polarogramme sont illustrés à la fig. 2.

Tableau 9

	Electrolyte		Première onde		Seconde onde	
	pH	Concentration du fer	$E_{1/2}(\text{V})$	$i_1(\text{mm})$	$E_{1/2}(\text{V})$	$i_2(\text{mm})$
Exemple 1	3,50	104,4 $\mu\text{g/ml}$	-0,21	28,5	-1,28	57,0
	4,50		-0,30	29,5	-1,31	60,0
	5,45		-0,39	29,0	-1,33	61,5
Ion ferrique	3,50	25,0 $\mu\text{g/ml}$	0,07	29,0	-1,29	58,0
	4,50		0,05	30,0	-1,30	60,0
	5,45		-0,15	19,5	-1,31	39,0

A partir de cet essai, on juge que le complexe selon la présente invention, dont le potentiel de demi-onde à chaque valeur de pH est plus négatif que celui de l'ion ferrique, est un complexe stable. Sa hauteur d'onde par concentration de fer unitaire de l'électrolyte est d'environ le quart de celle de l'ion ferrique, probablement du fait que c'est un complexe de haut poids moléculaire. Dans ces conditions, aucune onde n'est considérée dans le potentiel de demi-onde comme correspondant à la première onde de l'ion ferrique dans le polarogramme de l'échantillon, de sorte que la présence de l'ion ferrique n'y est pas reconnue.

j. Filtration sur gel

La filtration sur gel des complexes des exemples 1 et 21 est réalisée dans les conditions suivantes et, pour chaque répartition d'éluat, on pratique des mesures quantitatives de l'ion et de la dextrine.

Conditions

Dépôt d'échantillon: 6,00 mg, gel Séphalose 6B, colonne $40 \times 2,5 \text{ cm}$.

Solution tampon: 0,05 ml acide citrique (pH 6,0), volume de chaque partie, 5 ml.

Résultats:

Les résultats mesurés sont réunis à la fig. 3 (1) et (2).

k. Test de stabilité

On prélève un échantillon contenant 5 g de fer du complexe de l'exemple 1, on y ajoute 80 ml d'eau et on chauffe le mélange au bain-marie. Après refroidissement, la solution est diluée à l'eau dans un volume total de 100 ml. Cette solution est utilisée comme solution d'échantillon concentré de 50 mg Fe/ml. A partir de cette solution concentrée, on prélève exactement 10 ml, on les dilue à l'eau jusqu'à un volume total de 20 ml et la solution obtenue est désignée comme solution échantillon I. De même, on prélève exactement 10 ml de la solution concentrée, on ajoute à chaque fois à 10 ml de la solution des quantités de 0,1 g, 0,2 g, 0,4 g ou 0,8 g de dextrine sèche. Chacune est diluée à l'eau jusqu'à un volume total de 20 ml. Les solutions obtenues sont désignées respectivement comme solutions échantillons II, III, IV et V. La concentration en dextrine de chaque solution échantillon et la teneur en fer de chaque préparation sont réunies au tableau 10.

(Tableau en page suivante)

Tableau 10

Echantillon No	Exemple 1	
	Concentration totale en dextrine (mg/ml)	Teneur en fer dans la préparation (%)
I	13	44
II	18	40
III	23	37
IV	33	32
V	53	26

Chaque solution échantillon est scellée dans une ampoule. L'ampoule est ensuite chauffée au bain-marie pendant 0, 1, 3, 6, 10, 25 et 50 h, puis le volume de fer libre est mesuré, les résultats étant réunis à la fig. 4.

1. Dextrine/acide citrique/ion ferrique (ultrafiltration)

L'aspect et la solubilité, la teneur en fer, la teneur en dextrine, les spectres d'absorption infrarouge et les courbes de filtration sur gel d'un échantillon obtenu par ultrafiltration d'une solution aqueuse du complexe de l'exemple 12 sont soumis à une étude complète dont les résultats sont réunis au tableau 11. Les spectres d'absorption infrarouge et les courbes de filtration sur gel sont respectivement illustrés aux fig. 5 et 6.

Tableau 11

Echantillons étudiés	Description	Remarque
Aspect et solubilité	Poudre amorphe inodore, brun foncé, peu soluble dans l'eau froide, facilement soluble dans l'eau chaude, à peine soluble dans l'éthanol, le méthanol, l'acétone et l'éther, facilement soluble dans les acides minéraux	
Teneur en fer	48,4%	
Teneur en dextrine	15,2%	
Absorption infrarouge	3400 cm ⁻¹ forte absorption due à la vibration d'étirement du OH associé	Attribuée à la dextrine résiduelle, à l'acide citrique résiduel, et au composé de polyfer (III) oléaté résiduel
	1620 cm ⁻¹ forte et large absorption due à la vibration d'étirement de l'acide carboxylique 	Attribuée à l'acide citrique résiduel
	1380 cm ⁻¹ large et forte absorption due à la vibration d'étirage de l'acide carboxylique C—O et due à la déformation de OH	Attribuée à l'acide citrique résiduel
	1150 cm ⁻¹ faible absorption due à la vibration d'étirement du C—O—C	Attribuée à la dextrine résiduelle
	1080 cm ⁻¹ faible absorption due à la vibration d'étirement du OH secondaire	Attribuée à la dextrine/acide citrique résiduels
	1020 cm ⁻¹ large et forte absorption due à la vibration d'étirement du OH primaire	Attribuée à la dextrine résiduelle
	700 cm ⁻¹ forte absorption due à la déformation de vibration du OH	Attribuée au composé de polyfer (III) oléaté résiduel

Description brève des dessins

La fig. 1 illustre le spectre d'absorption infrarouge par la méthode de la tablette de bromure de potassium du complexe de l'exemple 1.

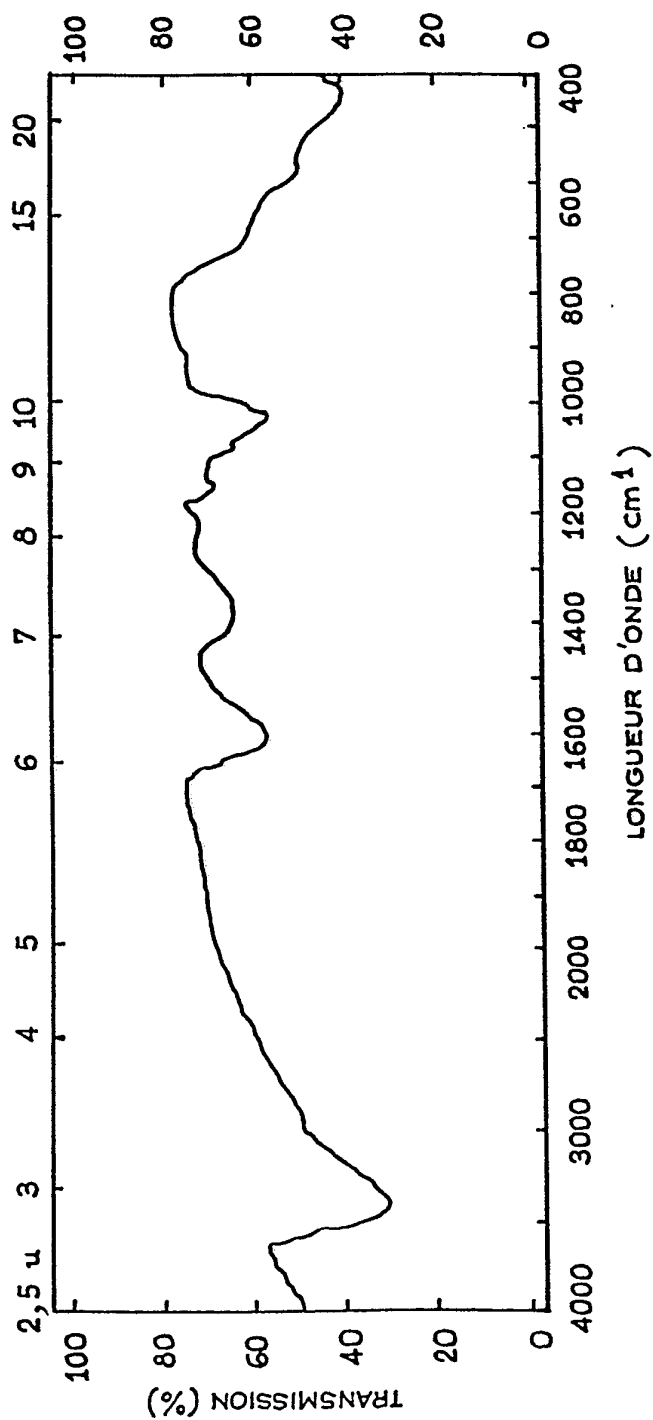
La fig. 2 est un polarogramme grossier du complexe de l'exemple 1 à un pH de 5,45 en utilisant une solution tampon Walpole.

Les fig. 3 (1) et (2) illustrent les courbes d'élution par filtration sur gel respectivement des complexes des exemples 1 et 21.

La fig. 4 illustre la relation entre la durée de chauffage et la teneur de fer libre d'une solution échantillon préparée à partir du complexe de l'exemple 1.

La fig. 5 illustre les spectres d'absorption infrarouge du complexe de l'exemple 21 après ultrafiltration, et la fig. 6 illustre la courbe d'élution par filtration sur gel de ce complexe.

FIG. 1



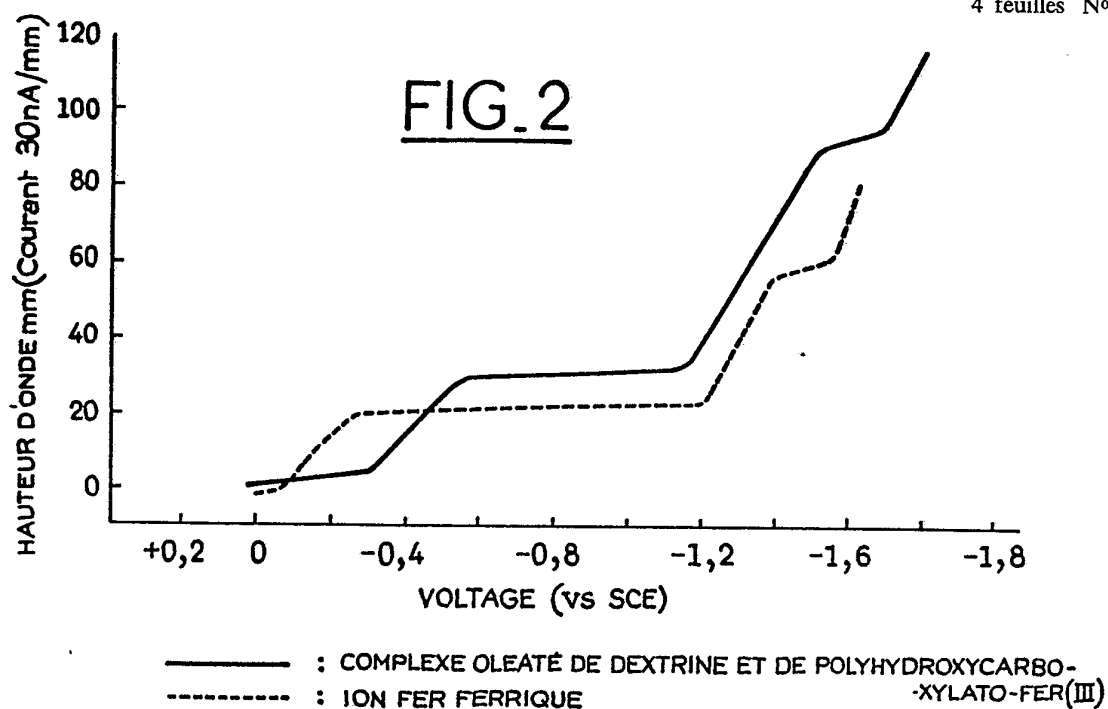


FIG.3(1)

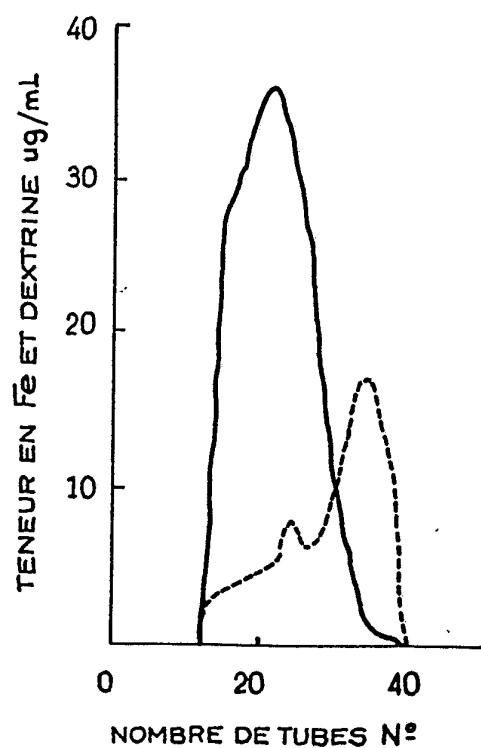
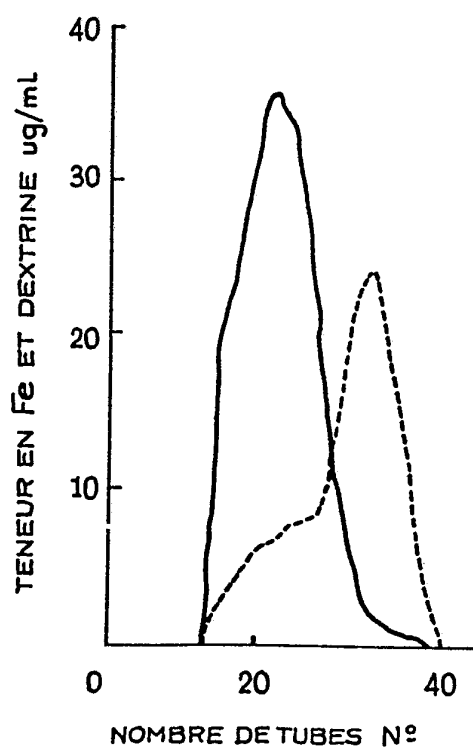


FIG.3(2)



— : COURBE D'ÉLUTION DU Fe
- - - : COURBE D'ÉLUTION DE LA DEXTRINE

FIG.4

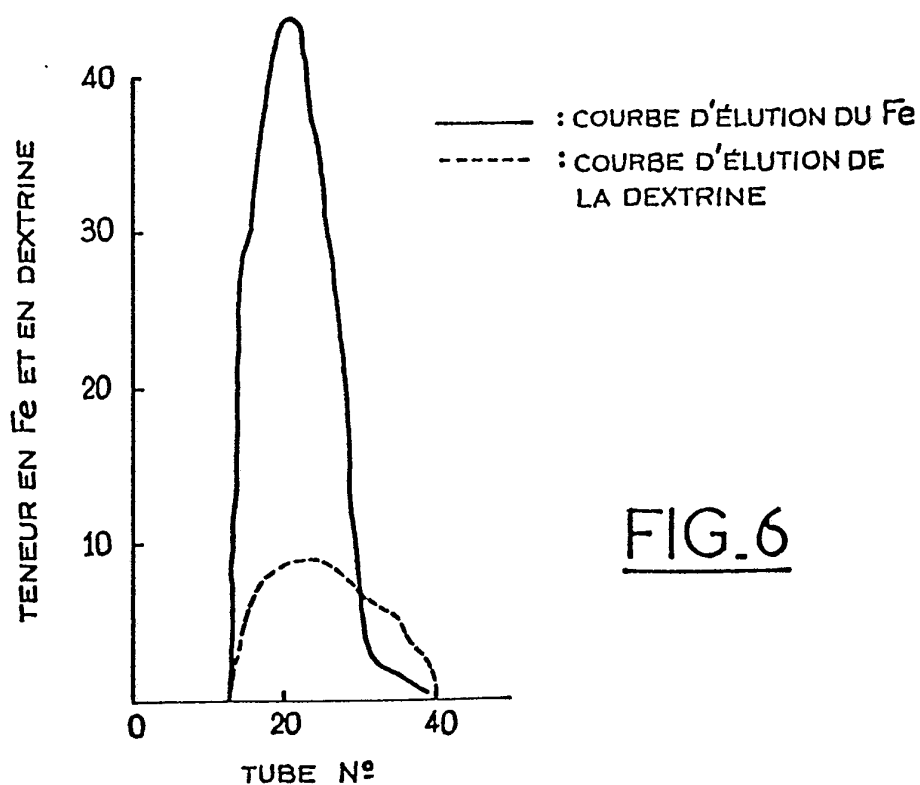
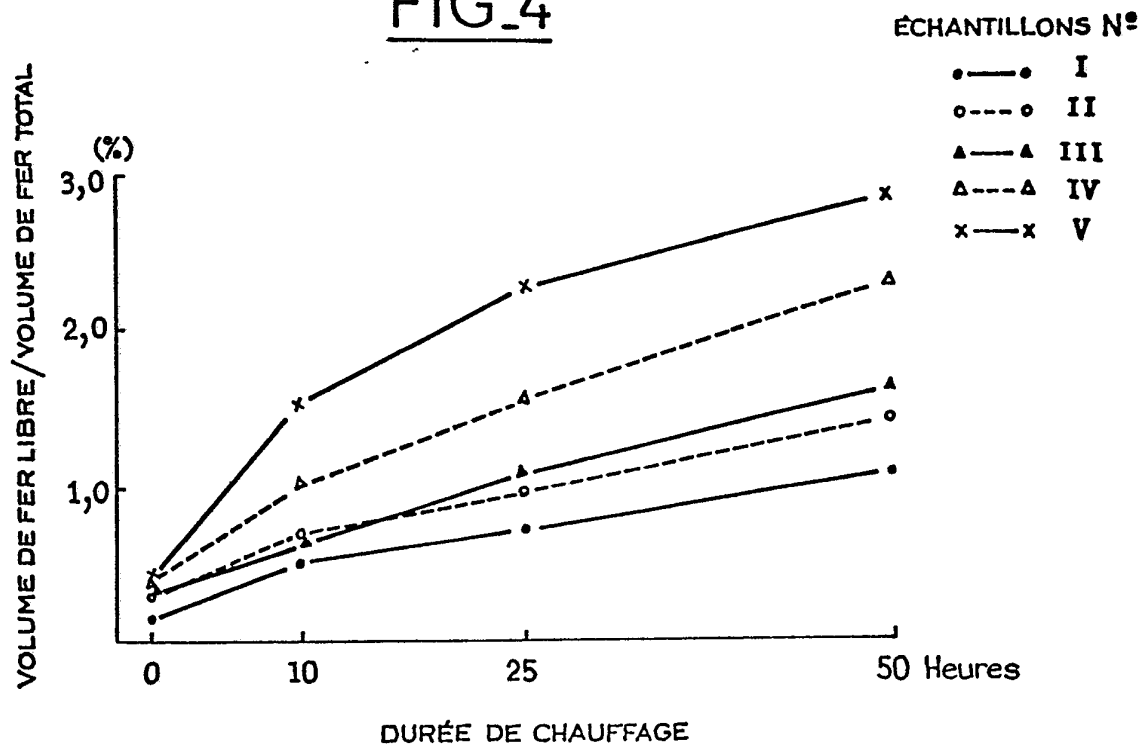


FIG.6

FIG.5

