



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 270 070**

(51) Int. Cl.:

C08B 30/18 (2006.01)

A61K 33/26 (2006.01)

A61K 31/715 (2006.01)

A61P 7/06 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **03746252 .0**

(86) Fecha de presentación : **08.04.2003**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1492821**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **05.01.2005**

(54) Título: **Compuesto de hierro-dextrina para el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro.**

(30) Prioridad: **09.04.2002 DK 2002 00512**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.04.2007

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.04.2007

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

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

(74) Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 270 070 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

Compuesto de hierro-dextrina para el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro.

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de hierro-dextrina y a procedimientos para la preparación de los mismos. Además, la invención se refiere a la utilización de hierro-dextrina para la preparación de composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en humanos o animales domésticos.

Antecedentes de la invención

Considerada a escala global, la anemia por deficiencia de hierro ha sido descrita como una de las afecciones patológicas más comunes -posiblemente la más común- entre los humanos. También en la cría en granjas moderna de cerdos y otros animales domésticos la anemia por deficiencia de hierro constituye un problema si no se adoptan las medidas profilácticas adecuadas.

Aunque frecuentemente la anemia por deficiencia de hierro puede prevenirse o curarse mediante administración oral de preparaciones que contienen hierro, en muchos casos resulta preferido utilizar preparaciones de hierro administrables por vía parenteral para evitar variaciones en la biodisponibilidad de las administraciones orales y para asegurar una administración eficaz.

En consecuencia, las preparaciones que contienen hierro para uso parenteral, es decir para administración subcutánea, intramuscular o intravenosa, han estado durante muchos años a disposición de los profesionales veterinarios o médicos.

A pesar de que se han utilizado o sugerido diversas sustancias con contenido en hierro como componentes en preparaciones inyectables parenteralmente contra la anemia por deficiencia de hierro, las preparaciones más comunes que se aceptan actualmente son las que comprenden un producto combinado de oxihidróxido férrico (o hidróxido férrico) en asociación con dextrano. El dextrano es un hidrato de carbono polimérico producido por los microorganismos *Leuconostoc mesenteroides*.

Aunque el dextrano es un compuesto deseable en muchos sentidos, presenta las desventajas de que en el cuerpo humano se metaboliza únicamente con un alcance limitado. Además, el dextrano puede desencadenar reacciones anafilácticas cuando se administra parenteralmente.

Evidentemente, una preparación con contenido en hierro debe satisfacer diversos requisitos, incluyendo la fácil disponibilidad del hierro para la síntesis de hemoglobina, la ausencia de efectos secundarios locales o generales y una gran estabilidad durante el almacenamiento que permita una perdurabilidad satisfactoria a temperatura ambiente.

Frecuentemente, resulta deseable administrar una preparación de hierro por vía oral porque es la forma más conveniente para los destinatarios. Una desventaja frecuente tras la administración oral de preparaciones de hierro son los problemas digestivos. Una buena preparación de hierro debe proporcionar hierro al cuerpo a través del tracto gastrointestinal de un modo controlado para proporcionar el hierro suficiente que debe ser asimilado a través del epitelio intestinal y no debe afectar negativamente a la propia digestión.

El documento GB 1.076.219 da a conocer un procedimiento para la preparación de un complejo que contiene hierro, dextrina o dextrano de bajo peso molecular y sorbitol para la profilaxis o el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro.

El documento US nº 4.927.756 da a conocer un procedimiento para la preparación de un compuesto de hierro-dextrano en el que el peso molecular de los dextranos está comprendido entre 2.000 y 4.000. Además, se afirma que el dextrano y los sacáridos con un peso molecular inferior a 1.000 Da se descomponen en las condiciones de reacción dando lugar a productos tóxicos.

El documento WO 9900160 da a conocer compuestos de hierro-dextranos constituidos por dextranos con un peso molecular promedio en peso comprendido entre 700 y 1.400 y un peso molecular promedio en número comprendido entre 400 y 1.400 Daltons en asociación estable con oxihidróxido férrico. Los complejos de hierro-dextranos que se dan a conocer dan lugar a un número reducido de casos de efectos secundarios anafilácticos.

Se conocen otras preparaciones para el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro, tal como compuestos de hierro y sucrosa y compuestos de hierro y gluconato. Estos compuestos se enlazan al hierro con una fuerza menor, provocando que la concentración de Fe^{3+} sea mayor, lo que aumenta la toxicidad de los compuestos de hierro cuando se administran parenteralmente y puede provocar alteraciones en la digestión cuando se administran oralmente.

Se ha descrito el hecho de que entre la población bantú la incidencia de anemia por deficiencia de hierro es muy baja y, por el contrario, son frecuentes los casos de exceso de hierro. El hierro proviene principalmente de la dieta, como consecuencia de la preparación tradicional de gachas de maíz en recipientes de hierro. Aunque no se ha encontrado ninguna prueba directa de ello, se considera que el hierro se disuelve debido al medio ácido del estómago,

se mezcla con los azúcares procedentes del almidón dietético hidrolizado y luego se suministra al intestino delgado, donde el bolus, rico en azúcares y hierro, se neutraliza para dar lugar a complejos de hidratos de carbono solubles del hierro. Estos complejos de hierro y azúcar solubles son fácilmente transportados y adsorbidos por el tracto intestinal, sin observarse bloqueo mucosal. (Spiri y Saltman, Polynuclear complexes of Iron and their biological Implications: Structure and bonding pp. 116-156).

A pesar del progreso mencionado anteriormente con respecto a la preparación de productos de hierro, resulta deseable proporcionar un compuesto de hierro utilizable para la preparación de composiciones para el tratamiento o la profilaxis de la anemia por deficiencia de hierro que no implique los problemas inherentemente ligados a los dextranos.

Descripción de la invención

Un objetivo de la presente invención consiste en proporcionar nuevas preparaciones de hierro para el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro que satisfagan todos los requisitos siguientes:

- disponibilidad alta del hierro para su adsorción en el intestino sin provocar problemas digestivos al administrarse por vía oral;
- que proporcionen el hierro en una forma fácil de adsorber en el intestino;
- disponibilidad alta del hierro sin riesgo de toxicidad provocada por una concentración local elevada de Fe^{3+} al administrarse por vía parenteral;
- no ligadas a reacciones anafilácticas;
- con un alto contenido en hierro;
- capaces de formar soluciones estables de dicha preparación de hierro que comprendan un elevado contenido en hierro, satisfaciendo dichas soluciones los requisitos básicos de las composiciones farmacéuticas, es decir que pueden esterilizarse, preferentemente mediante autoclave, y son estables durante su almacenamiento por un periodo prolongado a temperatura ambiente.

Sorprendentemente, los presentes inventores han observado que los compuestos de hierro-dextrina según la invención satisfacen todos los requisitos anteriores.

Según la presente invención, se da a conocer un compuesto de hierro (III) y dextrina.

El compuesto de dextrina se prepara por hidrólisis de almidón. Las dextrinas son sacáridos compuestos por unidades de glucosa unidas principalmente por enlaces α -1,4-glucosídicos.

Habitualmente, las dextrinas se preparan por despolimerización de almidón utilizando medios de despolimerización conocidos, tales como ácidos, bases o enzimas. En función de su origen, el almidón contiene también algunos enlaces α -1,6-glucosídicos dispuestos en puntos de ramificación de una cadena de poliglucosa. En consecuencia, las dextrinas pueden contener asimismo una pequeña fracción similar de enlaces α -1,6-glucosídicos. Ajustando las condiciones de la despolimerización del almidón es posible favorecer la ruptura de los enlaces α -1,4-glucosídicos o de los enlaces α -1,6-glucosídicos, de tal modo que la relación entre estos tipos de enlace sea distinta en el almidón original y en las dextrinas preparadas.

Una de las propiedades características del almidón y la dextrina es su propiedad de gelificación. A diferencia de los dextranos, el almidón y las dextrinas superiores gelifican incluso a concentraciones pequeñas, lo que dificulta su manejo.

Las propiedades de gelificación del almidón y las dextrinas pueden reducirse disminuyendo el peso molecular por hidrólisis. Sin embargo, dicha hidrólisis no puede ser excesiva, dado que se conoce el hecho de que los azúcares y las dextrinas pequeñas pueden provocar problemas de toxicidad al combinarse con hierro en un complejo de asociación.

Se prefiere que el almidón se hidrolice hasta que no forme complejos de color intenso con yodo. Las soluciones de almidón hidrolizado hasta este punto comprenden cantidades elevadas de dextrinas dentro del intervalo de tamaño molecular deseado, y presentan una viscosidad suficientemente baja para permitir que el manejo de las soluciones sea fácil y preciso.

Según la invención, la reducción del peso molecular del almidón se realiza preferentemente como hidrólisis ácida utilizando un ácido mineral fuerte tal como ácido sulfúrico, ácido fosfórico o ácido clorhídrico. El ácido clorhídrico es un ácido preferido para la hidrólisis del almidón.

Además, los inventores han observado que resulta deseable purificar las dextrinas hasta obtener una distribución estrecha de pesos moleculares para obtener complejos de hierro-dextrina más uniformes.

ES 2 270 070 T3

En consecuencia, una característica importante de la invención consiste en que la dextrina se hidroliza hasta un peso molecular adecuadamente bajo y se fracciona hasta obtener un intervalo estrecho de pesos moleculares, evitándose las dextrinas de peso molecular alto y los sacáridos de peso molecular bajo.

- 5 El peso molecular promedio en peso (P_m) de las dextrinas que deben combinarse con hierro según la invención debe ser inferior a 3.000 Daltons y el peso molecular promedio en número (M_n) debe ser mayor de 400 Daltons.

10 Como el peso molecular de la dextrina debe estar dentro de un intervalo estrecho, otra característica importante de la invención consiste en que la fracción del 10% de las dextrinas con mayor peso molecular presenta un peso molecular promedio en peso inferior a 4.500 Daltons, y que el 90% de las dextrinas tienen pesos moleculares inferiores a 3.000 Daltons. También es importante que la fracción del 10% con menor peso molecular tenga un peso molecular promedio en peso de 340 Daltons o superior.

15 En una forma de realización preferida, la fracción de 10% de las dextrinas con mayor peso molecular presenta un peso molecular promedio inferior a 4.000 Daltons, el 90% de las dextrinas tienen pesos moleculares inferiores a 3.000 Daltons y la fracción del 10% con menor peso molecular tiene un peso molecular promedio en peso inferior a 800 Daltons o superior.

20 Sorprendentemente, los presentes inventores han descubierto que una fracción de dextrina de este tipo presenta una viscosidad suficientemente baja para permitir un manejo fácil y fiable de las soluciones de dextrina y, además, que una fracción de dextrina de este tipo proporciona complejos de asociación con hierro de un tamaño muy uniforme.

25 En principio, el fraccionamiento puede llevarse a cabo utilizando procedimientos conocidos de fraccionamiento de oligosacáridos que sean adecuados para el fraccionamiento hasta obtener un intervalo estrecho de pesos moleculares. Estos procedimientos incluyen purificación cromatográfica, métodos cromatográficos iónicos y purificaciones que utilizan tecnología de separación por membrana, siendo preferida la purificación por procedimientos de membrana. Es particularmente preferida la utilización de un procedimiento de membrana que utilice una membrana con una zona de exclusión comprendida entre 340 y 800 Daltons para eliminar los sacáridos de bajo peso molecular.

30 A diferencia del fraccionamiento que utiliza procedimientos de membrana, la técnica de fraccionamiento tradicionalmente utilizada y basada en precipitaciones no es una técnica de fraccionamiento adecuada para la presente invención, presumiblemente porque la fracción de dextrina obtenida no será lo suficientemente estrecha. En consecuencia, los compuestos de hierro-dextrina preparados utilizando una dextrina fraccionada por precipitación tradicional no presentarán las propiedades beneficiosas de los compuestos de hierro-dextrina según la presente invención.

35 Antes de combinarse con el hierro, se elimina la capacidad reductora de las dextrinas. Esto puede realizarse por hidrogenación de los grupos aldehído terminales de las dextrinas para dar alcoholes. Esta reducción puede llevarse a cabo utilizando procedimientos bien conocidos. Resulta preferida la hidrogenación utilizando borohidruro sódico.

40 Tras la hidrogenación, la capacidad reductora de las dextrinas debe ser inferior al 3,0%, determinada utilizando un procedimiento de oxidación de cúprico.

45 La dextrina purificada e hidrogenada como solución acuosa se combina, por lo menos, con una sal férrica soluble en agua; se añade base a la solución resultante a efectos de formar hidróxido férrico, y la mezcla resultante se calienta a efectos de transformar el hidróxido férrico en oxihidróxido férrico como compuesto de asociación con la dextrina.

Un ejemplo preferido de sal férrica soluble en agua es el cloruro férrico.

Una forma de realización preferida del procedimiento comprende las etapas siguientes:

- 50 (i) preparar una solución acuosa que comprende la dextrina hidrogenada purificada y, por lo menos, una sal férrica soluble en agua;
- 55 (ii) ajustar el pH de dicha solución acuosa a un valor superior a 7 por adición de una base;
- (iii) calentar la mezcla a una temperatura superior a 85°C hasta que se convierte en una solución coloidal negra o marrón oscuro que puede filtrarse a través de un filtro de 0,45 μm ; y
- 60 (iv) purificación y estabilización adicionales utilizando filtración, calentamiento y procedimientos de membrana y adición de uno o más estabilizantes, opcionalmente secando la solución para obtener el compuesto de hierro-dextrina deseado en forma de polvo estable.

65 Es aún más preferido que el pH de la solución acuosa, en la etapa (ii), se ajuste a un valor superior a 8,5 por adición de una base.

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

En un aspecto preferido, la invención se refiere a un compuesto de hierro-dextrina constituido por un polvo soluble en agua que comprende hasta un 50% (p/p) de hierro. Preferentemente, el contenido en hierro del polvo está comprendido entre un 10 y un 50% (p/p), más preferentemente entre un 20 y un 45% (p/p) y aún más preferentemente entre un 30 y un 42% (p/p).

De esta manera, la presente invención se refiere a compuestos de hierro-dextrina con una frecuencia extremadamente baja de efectos secundarios no deseados y con una estabilidad satisfactoria, incluso durante la esterilización y el almacenamiento en forma de soluciones acuosas, pudiéndose utilizar dicho compuesto de hierro-dextrina como componente en una composición farmacéutica para la profilaxis o el tratamiento de la deficiencia de hierro en sujetos humanos o animales por administración parenteral u oral, caracterizándose el compuesto de hierro-dextrina porque comprende dextrina hidrogenada con un peso molecular promedio en peso (Pm) inferior a 3.000 Daltons, preferentemente de aproximadamente 1.000 Daltons, y un peso molecular promedio en número (Mn) igual o mayor a 400 Daltons, en asociación estable con oxihidróxido férrico.

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

En otra forma de realización preferida, la hidrogenación de la dextrina se lleva a cabo mediante borohidruro sódico en solución acuosa.

Sorprendentemente, los presentes inventores han descubierto que el compuesto de hierro-dextrina según la invención presenta ventajas significativas en comparación con los compuestos de hierro-dextrina previamente conocidos.

En primer lugar, la utilización del procedimiento según la invención hace posible la preparación de un compuesto de hierro-dextrina con un contenido en hierro muy elevado, calculado como la relación entre el hierro y el complejo de hierro-dextrina total.

En segundo lugar, los compuestos de hierro-dextrina según la invención son muy solubles en agua, lo que hace posible la preparación de soluciones acuosas de los compuestos de hierro-dextrina según la invención que contienen una cantidad de hierro muy elevada. Estas soluciones son estables y no se deterioran durante el almacenamiento, por ejemplo por gelificación o precipitación.

Además, una solución de los compuestos de hierro-dextrina según la invención pueden esterilizarse mediante autoclave sin provocar cambios físicos importantes en las soluciones. De este modo, las soluciones pueden tratarse en autoclave sin cambios significativos en los pesos moleculares de los complejos o en la viscosidad de la solución.

En consecuencia, los compuestos de hierro-dextrina según la invención proporcionan la posibilidad de preparar composiciones farmacéuticas que comprenden cantidades muy elevadas de hierro por unidad de masa y que satisfacen todos los requisitos propios de las composiciones farmacéuticas, tal como que puedan tratarse en autoclave y sean estables durante un prolongado periodo de tiempo a temperatura ambiente.

Por ejemplo, pueden prepararse según la invención líquidos de inyección que comprenden un 20% de hierro. Estos líquidos de inyección, que comprenden un elevado contenido en hierro, presentan la ventaja de que se requiere inyectar una cantidad más pequeña del líquido en el sujeto tratado, lo que evidentemente constituye una ventaja tanto para dicho sujeto tratado como para la persona que lleva a cabo el tratamiento.

De esta manera, en otro aspecto, la invención proporciona soluciones acuosas que comprenden el compuesto de hierro-dextrina según la invención, siendo el contenido en hierro de hasta el 35%. Preferentemente, el contenido en hierro está comprendido entre un 1 y un 35%, más preferentemente entre un 5 y un 35%, aún más preferentemente entre un 5 y un 30% y de más preferentemente entre un 10 y un 25%. También son formas de realización preferidas según la invención soluciones acuosas que comprenden 1, 2, 5, 10, 20, 25 ó 30% de hierro.

Las soluciones acuosas pueden conservarse utilizando cualquier técnica de conservación aceptada, tal como tratamiento en autoclave, filtración a través de un filtro de 0,2-0,5 micrones bajo condiciones estériles o adición de un agente conservante. Como ejemplo de agente conservante puede mencionarse el fenol al 0,5%.

El tratamiento en autoclave es un procedimiento preferido para conservar las soluciones acuosas según la invención. Es particularmente preferido el tratamiento en autoclave a una temperatura comprendida entre 121 y 135°C durante un periodo comprendido entre 5 y 40 minutos. Si el pH de las soluciones acuosas es inferior a 7,5, resulta preferido tratar en autoclave la solución durante un periodo inferior a 40 minutos.

En una forma de realización preferida, dichas soluciones acuosas son composiciones farmacéuticas.

El término "composiciones farmacéuticas" debe entenderse en sentido amplio en la presente memoria, comprendiendo composiciones para el tratamiento o la prevención de la anemia por deficiencia de hierro en un individuo humano o un animal, tal como un animal doméstico.

ES 2 270 070 T3

Las composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de hierro-dextrina según la invención pueden prepararse utilizando procedimientos bien conocidos por el experto en la materia.

5 En una forma de realización, se preparan líquidos de inyección preparando una solución acuosa hierro-dextrina según la invención, diluyéndola en un disolvente adecuado si se desea, ajustando su pH, esterilizándola por filtración y transfiriéndola a ampollas o viales esterilizados previamente.

10 En otra forma de realización, se preparan líquidos de inyección preparando una solución acuosa de hierro-dextrina según la invención, diluyéndola en un disolvente adecuado si se desea, ajustando su pH, transfiriéndola a ampollas o viales previamente esterilizados y, a continuación, esterilizando mediante autoclave las ampollas o los viales llenos.

15 Una forma de realización preferida de la invención proporciona un líquido de inyección destinado a su administración a un humano, que comprende entre 1 y 20% de hierro por unidad de masa del líquido de inyección.

Otra forma de realización preferida de la invención proporciona un líquido de inyección destinado a su administración a un animal, que comprende entre 10 y 30% de hierro por unidad de masa del líquido de inyección.

20 Las preparaciones para uso oral pueden producirse utilizando procedimientos bien conocidos por el experto en la materia. Como ejemplos de preparaciones para uso oral pueden mencionarse comprimidos, cápsulas, jarabes, pastas y mezclas.

25 Las preparaciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de hierro y dextrina según la invención pueden formularse con agentes nutricionales o farmacéuticos útiles adicionales, tal como vitaminas, preferentemente vitaminas solubles en agua, micronutrientes, tal como metales traza, por ejemplo cobalto, cobre, zinc o selenio, o antibióticos tal como tilosina. Pueden también emulsionarse vitaminas insolubles en agua, utilizando un emulsionante adecuado, en una solución acuosa que contiene el compuesto de hierro-dextrina según la invención.

30 El experto en la materia valorará la ventaja que supone el hecho de que, a diferencia de los dextranos, no existan problemas anafilácticos asociados a las dextrinas. Esto tiene como consecuencia que, incluso si la eliminación de las moléculas de peso molecular elevado es menos eficaz de lo esperado, los riesgos de inducción de reacciones adversas en los destinatarios se minimizan porque las dextrinas son seguras en todos los pesos moleculares y no son propensas a inducir reacciones anafilácticas.

35 Sorprendentemente, las hierro-dextrinas según la invención pueden enlazar una cantidad igual o superior de hierro por unidad de peso de hidrato de carbono siendo más solubles en comparación con las hierro-dextrinas según la técnica anterior. Además, las dextrinas contienen grupos de alcohol primario situados en la posición 6 de los grupos de azúcar, pudiéndose eliminar los protones de los grupos de alcohol primario en condiciones básicas. Sin pretender estar limitado por ninguna teoría, se asume que las propiedades de enlace de dichos grupos de alcohol primario son responsables de que las dextrinas se enlacen al hierro de un modo diferente que los dextranos.

40 En comparación con los compuestos de hierro-dextrina conocidos anteriormente, los compuestos de hierro-dextrina según la invención son más solubles y presentan una tendencia menor a gelificarse durante la preparación y el almacenamiento.

45 Cuando el compuesto de hierro-dextrina según la invención se administra oralmente en una dosis farmacéuticamente eficaz, se alcanza una disponibilidad satisfactoria de hierro para su asimilación en los intestinos sin ningún efecto adverso sobre la digestión.

50 A continuación se ilustra la invención con mayor detalle mediante los ejemplos no limitativos siguientes.

Ejemplo 1

Hidrólisis e hidrogenación de dextrina

55 Se hidrolizó una gelatina formadora de dextrina de $P_m > 3.000$ a pH 1,5 y a una temperatura de 95°C. La reacción se controló tomando muestras y analizándolas cromatográficamente por cromatografía de permeación en gel.

60 Cuando el peso molecular de las dextrinas había alcanzado un valor deseable, es decir un peso molecular promedio en peso inferior a 3.000 Da, se finalizó la hidrólisis por refrigeración y neutralización.

Mediante la hidrólisis, se formaron dextrinas de peso molecular bajo y glucosa.

65 La solución de dextrina refrigerada y neutralizada se sometió a procedimientos de purificación de membrana con una zona de exclusión comprendida entre 340 y 800 Daltons para eliminar la glucosa y las dextrinas menores formadas durante la hidrólisis, determinándose a continuación el contenido en dextrinas utilizando un refractómetro y determinándose los azúcares reductores utilizando oxidación de cúprico.

ES 2 270 070 T3

La capacidad reductora (CR) se disminuyó por tratamiento con borohidruro sódico. Tras el tratamiento con borohidruro sódico, la capacidad reductora era menor de 3,0%.

A continuación la solución se neutralizó a pH < 7,0 y posteriormente se desionizó. El peso molecular promedio y la distribución de pesos moleculares se determinaron cromatográficamente utilizando dextranos como estándar.

Ejemplo 2

Preparación de un compuesto de hierro-dextrina

Se mezclaron A kg de solución de dextrina preparada tal como se ha descrito anteriormente con B kg de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ en solución acuosa. A la mezcla agitada se añadieron C kg de Na_2CO_3 como solución acuosa saturada y, a continuación, se elevó el pH a 10,0 utilizando NaOH acuoso concentrado (27% p/v) (aproximadamente 25 l).

La mezcla obtenida de este modo se calentó por encima de los 85°C hasta que se convirtió en una solución coloidal negra o marrón oscuro que pudo filtrarse a través de un filtro de 0,45 μm y posteriormente refrigerarse. Tras la refrigeración, la solución se ajustó a pH 5,8 utilizando ácido clorhídrico concentrado (aproximadamente 2 a 5 l). La solución se purificó utilizando procedimientos de membrana hasta que el contenido en cloruro de la solución fue inferior a 0,15%, calculado sobre la base de una solución con un contenido en hierro del 5% p/v.

Si el contenido en cloruro de la solución era menor del deseado, se añadió cloruro sódico, se ajustó el valor de pH a 5,6 utilizando ácido clorhídrico o hidróxido sódico y la solución se filtró a través de un filtro de membrana de 0,45 μm .

Finalmente, la solución se secó por pulverización a efectos para formar un polvo de hierro-dextrina.

Para los valores de A, B y C consultar la tabla siguiente.

Ejemplo 3

Preparación de un compuesto de citrato de hierro y dextrina

Se mezclaron A kg de solución de dextrina preparada tal como se ha descrito en el ejemplo 1 con B kg de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ en solución acuosa. A la mezcla agitada se añadieron C kg de Na_2CO_3 como solución acuosa saturada y, a continuación, se elevó el pH a 10,0 utilizando NaOH acuoso concentrado (27% p/v) (aproximadamente 25 l).

La mezcla obtenida de este modo se calentó por encima de los 85°C hasta que se convirtió en una solución coloidal negra o marrón oscuro que pudo filtrarse a través de un filtro de 0,45 μm y posteriormente refrigerarse. Tras la refrigeración, la solución se ajustó a pH 5,8 utilizando ácido clorhídrico concentrado (aproximadamente 2 a 5 l). La solución se purificó utilizando procedimientos de membrana hasta que el contenido en cloruro de la solución fue menor de 0,15%, calculado sobre la base de una solución con un contenido en hierro del 5% p/v.

Se añadió ácido cítrico en una cantidad de D kg y se ajustó el pH por encima de 8,0 utilizando hidróxido de sodio, y se estabilizó la solución aumentando la temperatura por encima de 100°C durante 60 minutos.

Posteriormente, se ajustó el valor de pH a 5,6 utilizando ácido clorhídrico. En caso de que el contenido en cloruro de la solución fuera inferior al deseado, se ajustó utilizando cloruro sódico.

A continuación, la solución se filtró a través de un filtro de membrana de 0,45 μm y se secó por pulverización para formar un polvo de hierro-dextrina.

TABLA I

Compuestos de hierro-dextrina preparados según los ejemplos 1-3

Lote	A kg	Pm Da	Mn Da	RC %	B kg	C Kg	D kg
TS 423	207	1500	860	2,8	150	80	0
TS 424	207	1500	860	2,8	150	80	3,6
TS 425	138	1500	860	2,8	150	80	3,6

ES 2 270 070 T3

TABLA I (continuación)

Lote	A kg	Pm Da	Mn Da	RC %	B kg	C Kg	D kg
TS 426	120	2150	910	2,6	150	80	3,6
TS 427	120	2150	910	2,6	150	80	.0
TS 501	105	1544	840	2,6	150	80	3,6

Ejemplo 4

Análisis de los compuestos de hierro-dextrina preparados

Se analizó la composición química de las preparaciones de hierro-dextrina. Los resultados se indican en la tabla II a continuación.

Además, se midió el peso molecular de los complejos formados utilizando cromatografía de permeación en gel. No se detectó hierro libre en las soluciones que comprendían los complejos.

TABLA II

Datos de análisis de los complejos

Lote	Contenido en hierro %	Contenido en dextrina %	Mp
TS 423	24,7	56,8	465.000
TS 424	23,1	50,2	313.000
TS 425	28,6	40,0	270.000
TS 426	36,9	37,6	282.000
TS 427	33,3	37,6	240.000
TS 501	35,1	N.A.	284.000

N.A. = no analizado

Ejemplo 5

Ensayo de toxicidad de preparaciones de hierro-dextrina

Las preparaciones expuestas en la tabla I, preparadas como solución acuosa con un contenido en Fe (III) del 2%, se pudieron tratar en autoclave a 120°C sin efectos adversos.

Además, las preparaciones finales, preparadas como soluciones acuosas, superaron el ensayo de toxicidad anormal llevado a cabo según USP 24.

Ejemplo 6

Las hierro-dextrinas indicadas en la tabla III se prepararon utilizando el procedimiento general siguiente

Procedimiento general

Se mezclaron A kg de solución de dextrina (lote T02013-1) con una capacidad reductora (CR) del 1,05% y preparada tal como se ha descrito en el ejemplo 1 con B kg de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ en solución acuosa. A la mezcla agitada se añadieron C_a kg de Na_2CO_3 como solución acuosa saturada y, a continuación, se elevó el pH a 10 añadiendo C_b litros de NaOH concentrado (27% p/v).

La mezcla obtenida de esta manera se calentó por encima de los 85°C hasta que se convirtió en una solución coloidal negra o marrón oscuro que pudo filtrarse a través de un filtro de 0,45 μm . Tras la refrigeración, la solución se ajustó a un pH de aproximadamente 6,0 (5,0-7,0) utilizando ácido clorhídrico concentrado. La solución se purificó

ES 2 270 070 T3

utilizando separación de membrana hasta que el contenido en cloruro de la solución fue inferior a 0,15%, calculado sobre la base de una solución con un contenido en hierro del 5% p/v.

Se añadió ácido cítrico en una cantidad de D kg y se ajustó el pH por encima de 8,0 utilizando hidróxido de sodio, y se estabilizó la solución aumentando la temperatura por encima de 100°C durante 60 minutos.

Posteriormente, se ajustó el pH a un valor de aproximadamente 7,5 (6,0-9,0) utilizando ácido clorhídrico. En caso de que el contenido en cloruro de la solución fuera inferior al deseado, se ajustó utilizando cloruro sódico.

A continuación, la solución se filtró a través de un filtro de 0,45 μm y se secó por pulverización para formar un polvo de hierro y dextrina.

TABLA III

Hierro-dextrinas preparados en el ejemplo 6

Lote	A kg	Pm Da	Mn Da	RC %	B kg	C _a kg	C _b l	D Kg
TZ 122	105	1250	860	1,05	300	173	45	7,2
TZ 121	105	1250	860	1,05	250	144	45	6,0
TZ 118	105	1250	860	1,05	200	116	25	4,8
TZ 120	105	1250	860	1,05	150	87	20	3,6

Se prepararon compuestos de hierro y dextrina similares utilizando las mismas cantidades de ingredientes pero sin ácido cítrico (datos no mostrados).

Ejemplo 7

Se analizó la composición química de las preparaciones de hierro-dextrina del ejemplo 6. Los resultados se muestran en la tabla IV a continuación.

Además, se midió el peso molecular de los complejos formados utilizando cromatografía de permeación en gel. No se detectó hierro libre en las soluciones que comprendían los complejos.

TABLA IV

Datos analíticos para polvo de hierro-dextrina

Lote	Contenido en hierro %	Contenido en dextrina %
TZ 122	40,0	23,3
TZ 121	38,6	27,2
TZ 118	35,8	29,7
TZ 120	31,6	38,6

Ejemplo 8

Se utilizaron los compuestos de hierro-dextrina preparados en el ejemplo 6 para la preparación de soluciones acuosas que contenían 100 mg de hierro(III)/ml (10%) y 200 mg de hierro(III)/ml (20%). A continuación se analizaron las soluciones antes del tratamiento en autoclave a 121°C y tras 20 minutos y 40 minutos sometidas a dicho tratamiento. No se observan modificaciones en las soluciones de hierro-dextrina tras el tratamiento en autoclave. Los resultados se muestran en las tablas V a VII a continuación.

ES 2 270 070 T3

TABLA V

Datos analíticos para una solución de hierro-dextrina al 10% p/v. Viscosidad relativa medida antes de tratamiento en autoclave a 121°C, tras 20 minutos y tras 40 minutos de tratamiento en autoclave

Lote	Antes de autoclave	Tras 20 min de autoclave	Tras 40 min de autoclave
TZ 122	2,42	2,32	2,63
TZ 121	2,61	2,38	2,65
TZ 118	2,77	2,82	2,70
TZ 120	3,51	3,21	3,36

TABLA VI

Datos analíticos para una solución de hierro-dextrina al 10%. Pico de peso molecular medido antes de tratamiento en autoclave, tras 20 minutos y tras 40 minutos de tratamiento en autoclave

Lote	Antes de autoclave	Tras 20 min de autoclave	Tras 40 min de autoclave
TZ 122	229.000	224.000	234.000
TZ 121	206.000	207.000	215.000
TZ 118	206.000	209.000	208.000
TZ 120	184.000	188.000	191.000

TABLA VII

Datos analíticos para una solución de hierro-dextrina al 20%. Viscosidad relativa medida antes de tratamiento en autoclave a 121°C, tras 20 minutos y tras 40 minutos de tratamiento en autoclave

Lote	Antes de autoclave	Tras 20 min de autoclave	Tras 40 min de autoclave
TZ 122	9,62	9,37	10,98
TZ 121	10,9	10,7	11,0
TZ 118	12,61	13, 2	13,2
TZ 120	23,3	22,8	22,4

TABLA VIII

Datos analíticos para una solución de hierro y dextrina al 20%. Pico de peso molecular medido antes de autoclave, tras 20 minutos y tras 40 minutos de autoclave

Lote	Antes de autoclave	Tras 20 min de autoclave	Tras 40 min de autoclave
TZ 122	227.000	229.000	219.000
TZ 121	208.000	213.000	239.000
TZ 118	206.000	213.000	217.000
TZ 120	185.000	194.000	194.000

Además, las preparaciones superaron el ensayo de toxicidad anormal llevado a cabo según USP 24.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de hierro-dextrina constituido por dextrina hidrogenada en asociación estable con oxihidróxido férrico, **caracterizado** porque dicha dextrina hidrogenada presenta un peso molecular promedio en peso (Pm) igual o inferior a 3.000 Daltons y un peso molecular promedio en número superior o igual a 400 Daltons, en el que la fracción de 10% de dicha dextrina hidrogenada que presenta el mayor peso molecular presenta un peso molecular promedio en peso inferior a 4.500 Daltons, y porque 90% de las dextrinas presenta un peso molecular inferior a 3.500 Daltons, y en el que la fracción de 10% de dicha dextrina hidrogenada que presenta el menor peso molecular presenta un peso molecular promedio en peso de 340 Daltons o superior.

2. Compuesto de hierro-dextrina según la reivindicación 1, en el que dicha dextrina presenta un Pm de aproximadamente 1.000 Daltons.

3. Compuesto de hierro-dextrina según la reivindicación 1, que es un polvo con un contenido en hierro en el intervalo comprendido entre 10 y 45% (p/p).

4. Solución acuosa de un compuesto de hierro-dextrina según la reivindicación 1, en el que el contenido en hierro está en el intervalo comprendido entre 1 y 30% (peso/volumen).

5. Solución acuosa de un compuesto de hierro-dextrina según la reivindicación 4, en el que el contenido en hierro está en el intervalo comprendido entre 5 y 25% (peso/volumen).

6. Procedimiento para la preparación del compuesto de hierro-dextrina según la reivindicación 1, que comprende las etapas siguientes:

(a) hidrolizar almidón o dextrina con el fin de reducir su peso molecular hasta que el almidón o la dextrina hidrolizado(a) no forma complejos de color intenso con yodo,

(b) hidrogenar la dextrina hidrolizada resultante para convertir los grupos funcionales aldehído en grupos alcohol,

(c) fraccionar la mezcla hidrolizada hidrogenada según el tamaño, de manera que la fracción purificada presenta un peso molecular promedio en peso igual o inferior a 3.000 Daltons y un peso molecular promedio en número igual o superior a 400 Daltons, en el que la fracción de 10% de dicha dextrina hidrogenada que presenta el mayor peso molecular presenta un peso molecular promedio en peso inferior a 4.500 Daltons, y que 90% de las dextrinas presentan un peso molecular inferior a 3.500 Daltons, y en el que la fracción de 10% de dicha dextrina hidrogenada que presenta el menor peso molecular presenta un peso molecular promedio en peso inferior a 340 Daltons o superior

(d) combinar la dextrina hidrogenada fraccionada resultante como solución acuosa con por lo menos una sal férrica soluble en agua,

(e) añadir base a la solución acuosa resultante para ajustar el valor de pH de la solución a un valor superior a 7,0, con el fin de formar hidróxido férrico, y

(f) calentar la solución básica resultante para transformar el hidróxido férrico en oxihidróxido férrico en asociación con dicha dextrina.

7. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que el fraccionamiento de la etapa (c) se lleva a cabo utilizando procedimientos de membrana.

8. Procedimiento según la reivindicación 6 ó 7, en el que, en la etapa (e), la solución resultante se ajusta a un pH superior a 8,5 utilizando dicha base, y en el que, en la etapa (f), el calentamiento se lleva a cabo a una temperatura superior a 85°C hasta que la solución se convierte en una solución coloidal negra o marrón oscuro que se filtra a continuación a través de una membrana de 0,45 μ m; y se añade posteriormente un estabilizante y, opcionalmente, se seca la solución para obtener un polvo estable.

9. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que el estabilizante es una sal de un hidroxiácido orgánico.

10. Procedimiento según la reivindicación 9, en el que el estabilizante es una sal de citrato.

11. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 7, en el que dicha hidrogenación de la etapa (b) se lleva a cabo utilizando borohidruro sódico en solución acuosa.

12. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 11, en el que la, por lo menos una sal férrica soluble en agua es cloruro férrico.

ES 2 270 070 T3

13. Composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de la anemia por deficiencia de hierro en un sujeto humano o animal, que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto de hierro-dextrina según la reivindicación 1, en la que la composición farmacéutica se prepara para administración parenteral u oral.

14. Composición farmacéutica según la reivindicación 13, en la que la composición se formula como comprimidos, cápsulas, pasta, granulado, solución, mezcla o líquido de inyección.

15. Composición farmacéutica según la reivindicación 13, en la que la composición es una solución acuosa para administración parenteral con un contenido en hierro de hasta 20% p/v.

16. Composición farmacéutica según la reivindicación 15, en la que la composición está destinada a su administración a un ser humano y comprende 1-20% en hierro.

17. Composición farmacéutica según la reivindicación 16, en la que la composición comprende 2-10% en hierro.

18. Composición farmacéutica según la reivindicación 17, en la que la composición comprende 2, 5 ó 10% en hierro.

19. Composición farmacéutica según la reivindicación 13, en la que la composición está destinada a su administración a un animal y comprende 1-30% en hierro.

20. Composición farmacéutica según la reivindicación 19, en la que la composición comprende 10-20% en hierro.

21. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 13-20, que comprende además uno o más agentes nutricionales o farmacéuticos útiles.

22. Composición farmacéutica según la reivindicación 21, en la que los agentes nutricionales o farmacéuticos útiles se seleccionan de entre vitaminas, cobre, cobalto, zinc o selenio.

23. Composición farmacéutica según la reivindicación 21, en la que se emulsionan vitaminas insolubles en agua utilizando un emulsionante.

24. Procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica según la reivindicación 13, que comprende la disolución o dispersión del compuesto de hierro-dextrina en un líquido acuoso.

25. Procedimiento según la reivindicación 24, en el que la solución o dispersión resultante se esteriliza por filtración y, a continuación, se introduce en ampollas o viales previamente esterilizados.

26. Procedimiento según la reivindicación 24, en el que la solución o dispersión resultante se introduce a ampollas o viales y, a continuación, se tratan las ampollas o los viales rellenas(os) en un autoclave.