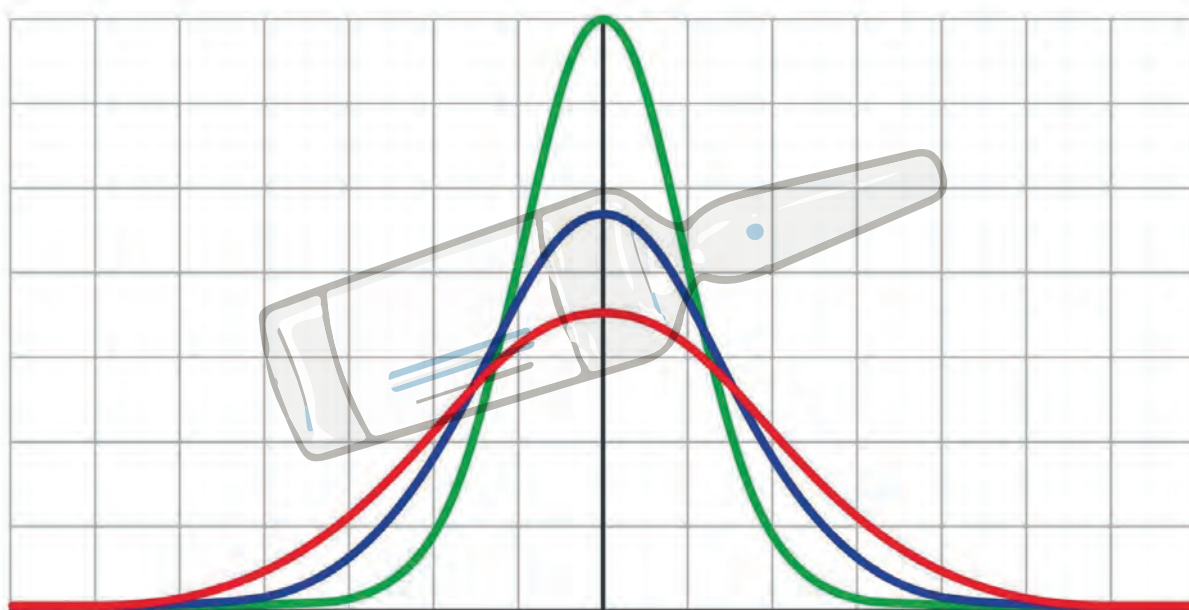


Complejos Férricos del Sorbitol, Gluconato, Citrato y Fructosa

Contribución al desarrollo de métodos de reducción
del índice de polidispersidad

ESTUDIO QUÍMICO



**Ferric Complexes of Sorbitol,
Gluconate, Citrate and Fructose**

A contribution to the development of polydispersity
index reduction methods

A CHEMICAL STUDY

Víctor Bautista Díaz
Octubre 2023

COMPLEJOS FÉRRICOS DEL SORBITOL; GLUCONATO; CITRATO Y FRUCTOSA

Contribución al desarrollo de métodos de reducción del índice de polidispersidad
Estudio químico

FERRIC COMPLEXES OF SORBITOL, GLUCONATE, CITRATE AND FRUCTOSE

A contribution to the development of polydispersity index reduction methods
A chemical study

VÍCTOR BAUTISTA DÍAZ

www.victorbautistadiazquimico.com

consultaspronaved@gmail.com

Octubre 2023

A mi querido papá, Víctor (†)
A mi querido segundo papá, Hipólito (†)
A mis queridos hijos, Marcos y Lara

Víctor B. Díaz agradece infinitamente el esfuerzo y la dedicación de su hijo Marcos puestos en la compaginación, figuras y diseño del texto, colaboración sin la cual realmente este trabajo no hubiera visto la luz.

*Este trabajo fue presentado a la 9º **Edición Anual de The International Invention Innovation Competition in Canada, iCAN 2024**, la cual tuvo lugar en Toronto (Canadá) en fecha 24 de Agosto de 2024, obteniendo:*

- *Medalla de Oro y Diploma*
- *Medalla Premio Especial y Certificado en reconocimiento a la excelente invención (TISIAS; Toronto International Society of Innovation and Advanced Skills)*

*This work was presented at **The 9TH Annual edition of the International Invention Innovation Competition in Canada, iCAN 2024** held on August 24TH in Toronto, Canada obtaining;*

- *Gold Medal and Certificate of Award*
- *Special Award medal and Certificate of Achievement in recognition of excellent invention/innovation; TISIAS; Toronto International Society of Innovation & Advanced Skills*



CERTIFICATE OF AWARD

THIS CERTIFICATE IS PROUDLY PRESENTED TO

Victor Bautista Díaz

FOR THE ACHIEVEMENT OF

GOLD MEDAL

BY THE INVENTION · INNOVATION ENTITLED :

**Ferric Complexes of Sorbitol, Gluconate, Citrate
and Fructose; a contribution to the development
of polydispersity index reduction methods**

AT THE 9TH ANNUAL EDITION OF THE INTERNATIONAL
INVENTION INNOVATION COMPETITION IN CANADA, ICAN 2024

ORGANIZED BY TORONTO INTERNATIONAL SOCIETY OF
INNOVATION & ADVANCED SKILLS (TISIAS)

HELD ON AUGUST 24TH, 2024 IN TORONTO, CANADA



Moonsuk Chang

MOONSUK CHANG
ORGANIZING CHAIRMAN



Bob Huybrechts

BOB HUYBRECHTS
CO-CHAIRMAN OF THE JURY



Índice

Prólogo

Declaraciones

Antecedentes curriculares del autor

Capítulo N° 1

Objeto del estudio y antecedentes bibliográficos (estado del arte previo)

1.1) Objeto del estudio

1.2) Síntesis de nanopartículas férricas y ferroso-férricas; antecedentes bibliográficos (estado del arte previo)

Capítulo N° 2

Titulación turbidimétrica de coloides y polímeros

2.1) Introducción

2.2) Implementación del criterio de la titulación turbidimétrica

Capítulo N°3

Complejo Hierro-Sorbitol

3.1) Introducción

3.2) Parte experimental

3.2.1) Materiales utilizados

3.2.2) Complejo Hierro-Sorbitol; preparación acorde a (1): efecto de las distintas condiciones de obtención en seno acuoso

3.2.2.1) Efecto de las distintas condiciones de condensación

3.2.2.2) Cálculo de la salinidad final efectiva obtenida en las preparaciones (3.2.2) y (3.2.2.1) (16)

3.2.2.3) Efecto de la salinidad sobre la síntesis total y sobre la etapa de condensación (17)

3.2.2.4) Determinación de la mínima relación molar sorbitol/ Fe para la síntesis y comparación con otras preparaciones publicadas (18) (19)

3.2.3) Complejo Fe-Sorbitol; estudio de las preparaciones en seno de soluciones hidroorgánicas

3.2.3.1) Síntesis en medio hidroetanólico y condensación (20)

3.2.3.2) Síntesis y condensación en medio hidrometanólico (21) (22)

3.2.3.3) Conclusión sobre los resultados obtenidos de las síntesis en medio hidroorgánico

3.2.4) Posible aditividad de los efectos de operar con mínima relación molar sorbitol/Fe y síntesis en solución hidrometanólica (23)

3.2.5) Ensayo de la descomposición térmica del precursor FeCl_3

3.2.6) Empleo del “*método de los polioles*” en el seno de polietilenglicol 400 acuoso (25)

3.2.7) Estudio de aplicación de los criterios Slack-Wilkinson/ Beck et al. a la obtención del complejo hierro-sorbitol

3.2.8) Aplicación del criterio de alcalinización por descomposición hidrolítica de la urea (método de la precipitación homogénea)

3.2.9) Caracterización por cromatografía en capa delgada (TLC) (31)

Capítulo N° 4

Complejo Hierro (III)- Gluconato

4.1) Introducción

4.2) Parte experimental

- 4.2.1) Materiales utilizados
- 4.2.2) Complejo Hierro (III)-Gluconato; ensayo de diferentes métodos publicados de preparación
 - 4.2.2.1) Preparación acorde a Kumari y Patel (9) Ejemplo N°3 (16)
 - 4.2.2.2) Preparación acorde a Ma et al. (13) (16)
 - 4.2.2.3) Distintas condiciones de reacción sobre lo publicado por Ma et al. (13) (17)
 - 4.2.2.4) Síntesis en el seno de etanol acuoso (20)
 - 4.2.2.5) Síntesis en el seno de metanol acuoso (21)

Capítulo N°5

Complejo Hierro (III)- Citrato

- 5.1) Introducción
- 5.2) Parte Experimental
 - 5.2.1) Materiales Utilizados
 - 5.2.2) Complejo Hierro (III)-Citrato: preparación de acuerdo a métodos ya publicados
 - 5.2.2.1) Preparación de acuerdo a Li y Su (8)
 - 5.2.2.2) Preparación de acuerdo a Wada y Ryu (6)
 - 5.2.2.3) Distintas condiciones de reacción sobre el anterior (5.2.2.2)
 - 5.2.2.3.A) Efecto de la salinidad de NaCl sobre la síntesis
 - 5.2.2.3.B) Síntesis en el seno de etanol acuoso
 - 5.2.2.3.C) Síntesis en el seno de metanol acuoso

Capítulo N°6

Complejo Hierro (III)- Fructosa

- 6.1) Introducción
- 6.2) Parte Experimental
 - 6.2.1) Materiales Utilizados
 - 6.2.2) Complejo Hierro(III)-Fructosa: preparación de acuerdo a métodos ya publicados
 - 6.2.2.1) Preparación de acuerdo a la referencia (15)
 - 6.2.2.2) Síntesis a menor concentración de hierro
 - 6.2.2.3) Aumento de la fuerza iónica en el seno de reacción
 - 6.2.2.4) Síntesis en el seno de etanol acuoso
 - 6.2.2.5) Síntesis en el seno de metanol acuoso

Conclusiones Finales (*Final conclusions*)

Índice de Figuras

Figura N° 2.1: Curvas turbidimétricas e intervalos de precipitación para las muestras A y B de un mismo coloide y sistemas de solventes

Figura N°2.2: Asignación del peso molecular en el pico en base al valor $[p_n + 0,5\Delta V]$

Figura N° 3.1: Comportamiento de la solución del complejo hierro-sorbitol tal cual y precipitado con alcohol (titulación turbidimétrica)

Figura N° 3.2: Ilustración didáctica de las curvas de distribución obtenidas a ebullición incipiente (100°C) versus las condiciones citadas en (3.2.2.1)

Figura N° 3.3: Representación de $p_n + 0,5\Delta V = f(M \text{ pico}) = \theta (M \text{ NaCl})$

Figura N° 3.4: Punto nube en función de M NaCl presente desde el inicio de la síntesis

Figura N° 3.5: Representación de $\gamma = f(\text{relación molar sorbitol/Fe})$

Figura N° 3.6: $[p_n + 0,5\Delta V]$ en función de la concentración molar de etanol en el medio de reacción

Figura N° 3.7: Puntos nube corregidos versus molaridad de CH_3OH

Figura N° 3.8: ΔV_c ($\approx$ polidispersidad) versus $[\text{CH}_3\text{OH}]$

Figura N° 3.9: Representación de las anomalías opuestas entre sí, a la misma molaridad de solvente alcohólico

Figura N° 3.10: Imagen fotográfica de las corridas I y II en TLC

Figura N° 4.1: Evolución del punto nube y de ΔV en función de $[\text{NaCl}]$ para las muestras C0, D1 y D2

Figura N° 4.2: Puntos nube y ΔV_c en función de [etanol]

Figura N° 4.3: Titulación metanólica; puntos nube y ΔV_c en función de la molaridad de metanol

Índice de Tablas

Tabla N° 3.1: Efecto de la salinidad de NaCl en las etapas de condensación y de síntesis más condensación

Tabla N° 3.2: Tabulación de datos experimentales (RC9-C/ RC9-D/ standard)

Tabla N° 3.3: tabulación de resultados obtenidos

Tabla N° 3.4: Tabulación de resultados experimentales

Tabla N° 3.5: Resultados experimentales obtenidos en (3.2.3.1) y (3.2.3.2)

Tabla N° 4.1: Titulación alcohólica de las preparaciones A1, A2 y A3

Tabla N° 4.2: Titulación alcohólica de las preparaciones C1 y C2

Tabla N° 4.3: Titulación alcohólica de las muestras A1, A2 vs (4.2.2.2.C2)

Tabla N° 4.4: Titulación alcohólica de las muestras B

Tabla N° 4.5: Titulación alcohólica de las muestras C1, C2 y C3

Tabla N° 4.6: Titulación alcohólica de las muestras D1-D2-D3-D4

Tabla N° 4.7: Titulación alcohólica de las muestras A, B y C diluídas a 4,5mg Fe/ml

Tabla N° 4.8: Titulación metanólica de las muestras A-B-C-D-E (dilución a 4,5mg Fe/ml)

Tabla N° 5.1: Relaciones molares y pesos en 100ml de solución de reacción

Tabla N° 5.2: Titulación alcohólica de las muestras C, D y E

Tabla N° 5.3: Titulación turbidimétrica de cada preparado a distintos grados de salinidad

Tabla N° 5.4: Titulación etanólica de las muestras A y B

Tabla N° 5.5: Titulación metanólica de las muestras A-B-C-D

Tabla N° 6.1: Relaciones molares y pesos en 100ml de reacción

Tabla N° 6.2: Titulación alcohólica de cada preparado

Tabla N° 6.3: Titulación alcohólica de las muestras

Tabla N° 6.4: Titulación de las muestras obtenidas

Tabla N° 6.5: Titulación etanólica de las muestras

Prólogo

Felizmente, el autor ha tenido la dicha de trabajar durante décadas en el desarrollo de complejos férricos con carbohidratos y con carbohidratos-proteínas, complejos éstos de naturaleza característicamente coloidal. Estos trabajos fueron llevados a cabo con fines de obtención de nuevos agentes terapéuticos. Sistemáticamente, en las correspondientes búsquedas bibliográficas realizadas por el autor al efecto, el mismo observó la falta de estudios químicos sobre ciertos y determinados complejos, entre ellos, aquellos sobre los que trata esta contribución. En general, la bibliografía correspondiente trata sobre la preparación de cada uno de los complejos; pero resulta que, habitualmente, el complejo es preparado en el seno de un estabilizante (o el mismo se añade con posterioridad), con lo cual se observa cierta ausencia de detalles sobre la conducta química del complejo en sí mismo.

Por ejemplo, el complejo Hierro (III)-Sorbitol se encuentra escasamente descrito, a diferencia del compuesto farmacéutico Hierro-Sorbitex; Hierro-Sorbitex es un preparado de hierro (III)-sorbitol estabilizado con exceso de sorbitol y dextrina, y sobre este último producto, el volumen bibliográfico es sumamente importante (aunque fundamentalmente de tipo farmacológico).

Es verdad que hay publicaciones que tratan sobre la preparación de estos complejos “puros” en distintas condiciones, pero son estudios en donde predomina el énfasis en la determinación de estructuras más que en el comportamiento químico. El autor no ha encontrado trabajos publicados que registren, para seguir con el ejemplo, la síntesis de hierro-sorbitol “puro” en medios de distinta salinidad y aún, de distintas especies iónicas, sean éstas monovalentes o divalentes, o bien la influencia de solventes orgánicos en el seno de la síntesis, tradicionalmente acuoso. Con lo expuesto, el autor no está afirmando que estos temas no hayan sido estudiados. Es probable que lo hayan sido y que se consideren de naturaleza reservada, sobre todo si los que los llevaron a cabo fueron investigadores industriales. Pero la realidad es que, a criterio del autor, no hay información fácilmente asequible.

De la misma manera se puede observar la escasez de intentos publicados sobre la modulación del índice de polidispersidad de estos compuestos. Compuestos de esta naturaleza, podrían quizá ser mejor aprovechados terapéuticamente a través de generación de análogos con un índice de polidispersidad reducido. Si así fuera, no habría necesidad de aislar esa fracción poco dispersa por fraccionamiento, lo que ocasiona pérdidas de rendimiento (y por tanto la elevación del costo del fármaco final), sino que se podría sintetizar directamente la fracción con el grado de dispersión adecuado vía la modulación de las condiciones y medios de obtención: ejemplo de ello se verá en los distintos métodos de obtención de nanopartículas férricas y/o ferroso-férricas, que serán revisados en el Capítulo N°1.

El autor concibió estas ideas durante el año 2009, y felizmente ha llegado el momento de intentar concretarlas; el deseo es que este reporte sea útil, y sirva como modelo o guía de inspiración a expertos en el tema, interesados en tomar lo aquí descrito y comprobarlo, ampliarlo y enaltecerlo con los medios instrumentales adecuados, de los cuales el autor ha carecido absolutamente.

Victor B. Díaz

Declaraciones

Por este medio, el autor declara los siguientes puntos, a saber:

1. El presente estudio fue efectuado personalmente desde su actual situación de retiro, sin mantención de lazos comerciales o industriales de ningún tipo con personas físicas, instituciones estatales o privadas, incluso corporaciones industriales; por tanto no existen conflictos de interés. El presente es un trabajo personal de su autoría, efectuado sin colaboración física, intelectual o económica de ninguna naturaleza. El autor ha asumido en forma personal el costo monetario que este estudio ha implicado.
2. Este trabajo fue llevado a cabo en condiciones sumamente modestas, y no reúne la rigurosidad necesaria para su publicación en órganos especializados. El autor no ha tenido acceso a determinaciones de tipo instrumental o de caracterización estructural, ni tan siquiera instalaciones mínimas de laboratorio. Pero como se ha dicho en el prólogo, este estudio puede intentar llenar un vacío detectado en la bibliografía correspondiente y servir de estímulo y generación de ideas a profesionales expertos en el área, que trabajen en condiciones adecuadas para llevar a cabo estos estudios.
3. La revisión del arte previo permite sugerir que no se ha encontrado información que convierta en obvio a este reporte, por lo menos a la fecha del 15 Julio 2023 y por lo tanto el autor reivindica la prioridad de este documento como novedoso, aunque no ha efectuado presentación de solicitud de patente en ningún lugar.
4. La referencia a patentes de invención no tiene por objeto inducir a su copia o a la violación de cualquier derecho patentario o propietario de cualquier naturaleza, sino que se utiliza esta valiosa fuente de información dado el enorme caudal de nuevos conocimientos científico-técnicos que los investigadores vuelcan en sus documentos patentarios.
5. Aún cuando en el presente reporte se repitan preparaciones citadas en patentes, se hace con estricto criterio de investigación, sin que ello signifique una intención de copia o violación del derecho de propiedad industrial.
6. Este libro digital admite los usos de ser descargado, impreso, enviado a otras personas, etc., pero no puede ser vendido o usado con fines de lucro; se agradece citarlo adecuadamente.

Víctor B. Díaz

Antecedentes curriculares del autor

Víctor B. Díaz (www.victorbautistadiazquimico.com) es argentino, Licenciado en química (Universidad de Morón, 1978) y Técnico Químico (1967). Presenta la siguiente actividad profesional:

- 45 años de trabajo en la industria químico-farmacéutica.
- 42 años dedicados con exclusividad en áreas de estudios, desarrollos e investigaciones químicas de carácter industrial.
- 26 años responsable de la Gerencia de I+D (Syntex S.A.; Buenos Aires, Argentina)

Sus principales campos de trabajo han sido:

- Drogas complejas biológicas y no-biológicas (BCD; NBCD): heparinas, condroitin sulfato, polisacáridos sulfatados y sus modificaciones sintéticas. Heparinas de bajo peso molecular (LMWH).
- Complejos nanoparticulados de hierro-carbohidratos y hierro-carbohidratos-proteínas.
- Síntesis orgánica técnica y farmacéutica; estabilidad de fármacos sintéticos y biológicos.
- Bioquímica Industrial: aislamiento y purificación de productos bioquímicos (esteroides, proteínas, enzimas, hormonas, ácidos nucleicos, polisacáridos sulfatados, ferritina equina y bovina, ácidos biliares).
- Valorización de desechos biológicos: residuos de mataderos, agroindustriales, domiciliarios y de la industria agroalimentaria. Conversión en fertilizantes orgánicos y enmiendas orgánicas húmicas para suelos agrícolas. Promotores de crecimiento vegetal. Ácidos húmicos sintéticos.
- Conversión hidrotérmica en condiciones subcríticas (hidrotermólisis).
- 26 patentes, 5 publicaciones científicas con referato y varios libros sobre los temas citados.
- Premio Accesit Fundación Facultad de Farmacia y Bioquímica (Universidad de Buenos Aires; 1989).
- **Medalla de oro y Miembro del Jurado en la 6th International Invention Innovation Competition in Canada (The 6th Annual iCAN 2021) (TISIAS-Toronto Int. Soc. of Innovation and Advanced Skills); Toronto, Canada.**
- **Medalla de Oro 7th International Invention Innovation Competition in Canada, iCAN 2022; Toronto International Society of Innovation & Advanced Skills (TISIAS)**
- **Canadian Special Award of Excellence 2022 (Inventors Circle, Toronto, Canada)**

- **Medalla de bronce 8th international Invention, Innovation Competition in Canada, iCAN 2023; Toronto Int. Soc. Of Innovation and Advanced Skills (TISIAS)**
- **Medalla Honoraria de Oro European Exhibition of Creativity and Innovation 2023 Euroinvent (Iasi, Romania)**
- **Diploma Excellence in Innovation Award 2023 Romanian Inventors Forum (Euroinvent)**

Capítulo N° 1

Objeto del Estudio y Antecedentes Bibliográficos (Estado del Arte Previo)

Objeto del Estudio:

El objeto del presente documento es trivalente; por un lado, se detalla el estudio sobre las propiedades químicas de los complejos férricos del sorbitol, gluconato, citrato y fructosa. Pero por otra parte, se busca contribuir al desarrollo de los medios para reducir y/o modular el índice de polidispersidad de estos preparados, a través del cambio de las condiciones de reacción (temperaturas, reactivos, tiempos, concentraciones, reacciones en el seno de distintas molaridades de cloruro de sodio o en medios hidroorgánicos).

Un tercer objeto de este trabajo es, como ya se ha descrito en el Prólogo, limitar al máximo posible los métodos de fraccionamiento del complejo total polidisperso, necesarios para aislar la fracción adecuada a los fines terapéuticos con mayor margen de seguridad, por ejemplo, en lo relativo a reacciones de anafilaxia. El desarrollo de métodos técnicos que permitan efectuar la síntesis que rinda directamente la totalidad del complejo con el índice de polidispersidad deseado, sería altamente interesante. Se reducirían así las pérdidas de rendimiento, y se optimizaría la capacidad de planta porque el proceso sería más rápido y sencillo (y, eventualmente, esto debería contribuir al descenso del costo final del medicamento).

Es prudente en el inicio, hacer una aclaración: dada la amplísima aceptación que tiene el término “*índice de polidispersidad*” para definir el grado de dispersión en los tamaños o pesos moleculares de un polímero o de coloides en general, el autor seguirá usando ese término a los fines de claridad. Sin embargo, debe recordarse que su uso ha sido fuertemente desalentado por la IUPAC (1), y reemplazado por criterios científicamente más ajustados. En el presente texto, el coeficiente de polidispersidad será denominado **Q**, para establecer claramente la diferencia con el término **D** propuesto por IUPAC (1).

1.1) Síntesis de nanopartículas férricas y ferroso-férricas; antecedentes bibliográficos (estado del arte previo)

La síntesis del citado tipo de nanopartículas formando parte de complejos férricos con carbohidratos para su utilización farmacéutica ha sido reportado recientemente por el autor (2) con el agregado de detalles experimentales de su propia experiencia. Sin embargo, dado que el objeto era otro, no se revisaron en extensión los métodos que conducen a la reducción del índice de polidispersidad, e incluso a la obtención de partículas monodispersas. La polidispersidad de soluciones macromoleculares y coloides fue estudiada tempranamente por Babadzanjan et al. (3) y efectivamente, se ha comprobado que la partícula inorgánica puede ser diseñada y obtenida por distintos métodos (muchos de ellos, informados en (2)) con objeto de una mejor direccionalidad de sus aplicaciones biomédicas (terapéuticas y diagnósticas) así como para otros usos técnicos: forma, tamaño y dispersidad son responsables de las propiedades del core nanoparticulado; sin embargo, la funcionalización de su superficie a través de una correcta elección del ligando (el cual puede estar presente durante la síntesis de la nanopartícula o adicionado después) permite una adecuada estabilidad del coloide, y aún la modificación de su tamaño final y forma (4). De una manera u otra, los métodos que permiten obtener nanopartículas inorgánicas, en particular, férricas y ferroso-férricas, vienen siendo permanentemente actualizados, ampliados y modificados acorde a la mejor conveniencia para la obtención de la nanopartícula que se desea sintetizar. Es bien sabido que la estabilización coloidal se logra mejorar sustancialmente a través de los procesos de

funcionalización de superficies; sin embargo, el desarrollo de métodos de encapsulación de la partícula funcionalizada vía polimerización, conduce a un nuevo tipo de estructura en donde la partícula es un “*composite*” formado por la partícula original con su ligando, encapsulada por un polímero formado “*in situ*” (5). La descripción detallada de los diferentes métodos de preparación de nanopartículas magnéticas, superparamagnéticas o no magnéticas, así como las estrategias de funcionalización de sus superficies se encuentra repetida y ampliamente detallada (2) (6), con excelente información sobre métodos sintéticos muy prometedores, tales como la síntesis hidrotérmica, la síntesis en el seno de solventes no acuosos y el denominado “*método de los polioles*” (el cual será tratado en este mismo Capítulo) (7) (8) (9) (10) (11). A los fines del presente trabajo, las publicaciones referenciadas ponen el foco en los siguientes puntos:

- Se destaca el uso de nanopartículas férricas.
- El tamaño y polidispersidad de las nanopartículas pueden ser modulados cambiando las condiciones de reacción.
- Importancia de los agentes de funcionalización de superficies y los efectos de cada clase sobre la nanopartícula.
- Se revisan los métodos de síntesis, con especial énfasis en los **métodos de termólisis y de los polioles** (9).
- Se presentan dos opciones muy claras para la termólisis de los precursores: los solventes actúan como surfactantes y moduladores de la nucleación y crecimiento de la partícula. Tales partículas son hidrofóbicas y se impone su posterior funcionalización para hacerlas hidrofílicas (9).
- Para un mayor punto de ebullición del solvente, corresponde un mayor tamaño de nanocristales (9).
- El uso de polioles como solventes previene la autoagregación y sobrecrecimiento de la nanopartícula, y es un método muy importante para obtener sistemas monodispersos. Habitualmente se efectúa en el seno de etilen o trietilenglicol, los cuales reúnen las condiciones de tener alta constante dieléctrica y de actuar como reductores, responsables de la formación de Fe^{++} en Fe_3O_4 . En estos casos, es común utilizar como estabilizantes polietilenglicol (PEG) o hexanodiamina. No obstante, se confirma que la nanopartícula final está funcionalizada con una cabellera de ácido oleico o de aminas, para lo cual se impone un cambio de “cabellera” (9) (10). El método permite la preparación de nanopartículas de óxidos férricos con buen control de forma y dispersidad de tamaños, actuando como estabilizantes del crecimiento de la nanopartícula, procesos que también se encuentran excelentemente revisados (9) (10).
- Se establece claramente la necesidad de separación de los procesos de nucleación y de posterior crecimiento de la partícula (10).
- Se repasa en profundidad los procesos de conversión hidrotérmica o hidrotermólisis (100-250°C), estableciendo que a menores tiempos de residencia corresponden menores

índices de polidispersidad (10) con generación de sistemas coloidales con buena hidrofiliidad lo que elimina la necesidad de la operación subsiguiente de funcionalización para hacerlo hidrofílico (9). Pero sucede que estos métodos presentan un menor control del grado de polidispersidad (9).

- Se describen efectos indeseables de tales sistemas nanoparticulados sobre seres vivos y medio ambiente (10).
- Excelente definición de los conceptos de magnetismo y sus diferentes clases en función del tamaño de partícula (11).

En este punto, parece adecuado hacer una revisión sobre los *métodos que proporcionan nanopartículas funcionalizadas con ácido oleico o sus derivados*, habitualmente aquellas producidas por el así denominado “*método de los polioles*” cuando el surfactante es el ácido oleico (9) (10). Debe decirse que la funcionalización con ácido oleico, se produce no intencionalmente por el solo hecho de usar este ácido graso como surfactante. Es verdad también que existen métodos que permiten cambiar un funcionalizante por otro (en general, uno hidrofóbico por uno hidrofílico), pero estos procesos parecen costosos y complejos a la hora de efectuar el cambio de escala. Estos procedimientos de “cambio de cabellera” también serán examinados, y precisamente se verá que no existe bibliografía al respecto, que aplique estos métodos a la fabricación químico-farmacéutica de los complejos terapéuticos hierro-carbohidratos (por lo menos, al mejor saber y entender del autor, y hasta la fecha del 15 Julio 2023).

Shtykova y colaboradores (12) logra la obtención de nanopartículas de óxido férrico vía la descomposición térmica del oleato de hierro, las cuales a su vez se recubren de un polímero polimaleico, transformándolas en carácter hidrofílico, brindando sistemas altamente estables. Obtiene así un sistema muy poco disperso. La conversión hidrotérmica fue explorada por Kolen’ko et al. (13), quienes obtienen nanocristales de Fe_3O_4 de tamaño variable a voluntad y poco disperso, sin utilizar ácido oleico sino un precursor metálico en el seno acuoso.

Son varios los grupos de investigación que reportan la obtención de nanopartículas de óxidos de hierro con un índice de polidispersidad cercano a la unidad, utilizando ácido oleico como surfactante o como intermedio metálico (14) (15) (16). Entre la multiplicidad de relevantes estudios efectuados, puede ser conveniente detenerse en los trabajos de Chen (17) y de Lassenberger et al. (18):

- Los métodos de descomposición térmica permiten obtener nanopartículas monodispersas de óxidos de hierro. Los precursores organoférricos son muy distintos, pero el mecanismo de reacción es aproximadamente el mismo, esto es, descomposición del precursor generando un estallido de nucleación (masiva generación de núcleos) y con posterioridad, las nanopartículas son generadas vía un crecimiento lento de tales núcleos (17) (18).
- La clave es la separación de ambos fenómenos, porque el solapamiento de ambos conduce a la obtención de sistemas polidisersos (17) (18).
- Las condiciones de reacción influyen decisivamente (tipo de solvente, surfactante, concentraciones, tiempos, temperaturas, etc.) en la polidispersidad del sistema coloidal (17).
- Chen (17) hace reaccionar $\text{Fe}(\text{OH})_3$ en octadeceno o en 1 metil 2 pirrolidona con oleico como tensioactivo, por calefacción a 320°C o 200°C respectivamente (en condiciones de

reflujo, pues son las temperaturas de ebullición de cada uno de los solventes citados) en relación molar oleico/ $\text{Fe}(\text{OH})_3$ mayor o igual que 3; en este proceso las pequeñas nanopartículas se redisuelven durante el reflujo y precipitan sobre las más grandes ya formadas.

- El oleico está unido a la superficie de la partícula como carboxilato, de manera que se obtiene la nanopartícula rodeada de una cabellera de ácido oleico (funcionalizada con ácido oleico), vale decir, no es óxido de hierro puro (17).
- Lo mismo sucede con las preparaciones logradas por Lassenberger (18).
- Resulta muy interesante que a mayor concentración del ácido oleico, corresponda un mayor tamaño de partícula (18).
- El hecho que las partículas monodispersas obtenidas por métodos de síntesis en el seno de solventes orgánicos resulten finalmente funcionalizadas con una cabellera del solvente (sea ácido oleico o similares) que les otorga carácter hidrófobo, es lo que ha conducido al desarrollo de *procesos de reemplazo (o de intercambio) de funcionalizantes* para lograr su dispersión estable en el seno acuoso (19). Como se ha puntualizado, este fenómeno acompaña a las nanopartículas obtenidas por descomposición térmica del precursor metálico, así como por el método de los polioles: en ambos casos la cabellera de ácido oleico está fuertemente unida a la partícula (aunque en forma reversible), por lo que, para su recambio se han desarrollado tecnologías generalmente complejas (20). Esto es así porque los sistemas nanoparticulados de óxido de hierro recubiertos por ácido oleico no parecen adecuados para sus aplicaciones biológicas (21). Además, estos cambios de funcionalizante no son indiferentes para la partícula, la cual puede sufrir alteraciones estructurales (por ejemplo, cierto grado de oxidación) y de sus propiedades magnéticas (20) (21). En todo caso, funcionalizantes hidrófilos adecuados son el ácido cítrico y derivados del ácido dimercaptosuccínico (21); empero, cada tipo de funcionalizante hidrofílico tiene sus ventajas y desventajas (21). Ejemplo de ello, es el desarrollo de hidrogeles de uso tópico conteniendo nanopartículas de óxido de hierro recubiertas de ácido dimercaptosuccínico (22), partículas éstas obtenidas previamente por descomposición térmica del precursor metálico hierro acetilacetato.
- Entre los métodos de naturaleza química o física para la obtención de partículas “de diseño”, se encuentra el ya mencionado **método de los polioles**, el cual está incluido dentro de los procesos más generales de síntesis de nanopartículas por descomposición térmica del precursor metálico en el seno de solventes orgánicos; el método de los polioles es destacable por varias razones, entre ellas su versatilidad en orden a la obtención de nanosistemas coloidales de características predeterminadas, buen control de la nucleación y de las etapas de crecimiento del nanocrystal, tamaño y forma uniforme, y buen control de la polidispersidad, permitiendo un alto grado de afinación del proceso sintético (23). Como resumen de las características de este método tan útil, se puede puntualizar (24) (25):
- Las partículas férricas se sintetizan acorde a diferentes rutas, entre ellas, coprecipitación, descomposición térmica (ya sea hidrotermólisis o en el seno de solventes orgánicos), procesos gelsol, etc. De todas ellas, es la descomposición en el seno de solventes orgánicos

la que brinda excelente cristalinidad y control de tamaño de la nanopartícula (control de la polidispersidad).

- La descomposición térmica de precursores en el seno de solventes orgánicos es llevada a cabo en solventes de alto punto de ebullición, con el auxilio de ligandos que modifican y permiten afinar la relación tamaño/forma de la nanopartícula. Si la partícula debe ser dispersable en agua, se prefieren ligandos hidrofílicos (algunos de ellos ya fueron citados) (24).
- Los solventes orgánicos en el proceso de los polioles son los glicoles, pues presentan (24):
- Alto punto de ebullición a presión atmosférica.
- Carácter reductor, lo que permite, a partir de un precursor totalmente férrico, obtener magnetita (Fe_3O_4).
- Estabilizan el coloide
- Permiten el control cinético de las condiciones experimentales.
- El proceso de los polioles separa ampliamente la fase de nucleación (formación del “estallido de núcleos”, 180°C 30 minutos). Ésto es difícil de lograr y ajustar en reactores batch, por lo que se han desarrollado reactores de flujo continuo con pequeños volúmenes de reacción y altas transferencias de masa y de calor (24) (25).
- Los polioles más comúnmente usados son etilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol y polietilenglicol de bajo peso molecular (25).
- Dado que en la mayoría de los casos el método se utiliza para la producción de nanopartículas férricas superparamagnéticas, una excelente definición del superparamagnetismo es que *“bajo la presencia de un campo magnético, la partícula presenta “magnetización nula a campos magnéticos nulos, sin magnetismo o campo coercitivo residual, cuando el campo magnético es suprimido” (24).*

Ahora bien, ya se ha detallado que la síntesis de nanopartículas férricas vía el método de los polioles (por ejemplo, en el seno de derivados del polietilenglicol), el PEG queda formando parte de la cabellera de la partícula, y aunque no es tóxico, no es de la clase de compuestos que se utilizan como hematínicos de administración endovenosa (26); pero sin duda, el método de los polioles constituye un importante paso para la obtención de coloides férricos poco dispersos (o monodispersos) para sus aplicaciones biomédicas (27) (28) a través de la modificación y/o reemplazo de la cabellera (por ejemplo, caso del ácido dimercaptosuccínico, ya mencionado). En todo caso, el método de los polioles es ampliamente reconocido como un método excepcional para la obtención de nanopartículas metálicas diseñadas en forma, tamaño y composición (29) (30) (31). Groman et al. (32) presentaron un valioso documento patentario sobre la aplicación del método de los polioles al campo de los complejos férricos como agentes farmacológicos y de contraste para estudios de resonancia magnética. Esta patente se destaca por presentar una extensa y valiosa revisión bibliográfica, acompañada de una gran cantidad de ejemplos de preparación claramente detallados en lo relativo a la síntesis y a la abundancia de métodos analíticos empleados, ya sean de carácter estructural o biofarmacológicos; sin embargo, a pesar de informar el tamaño medio de las

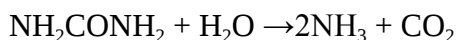
partículas obtenidas, nada dice respecto de la distribución molecular y el índice de polidispersidad de las preparaciones obtenidas. Si bien emplea el método de los polioles, lo hace acorde a los procedimientos clásicos de la síntesis organometálica de estas sustancias (seno acuoso, temperaturas de 80-100°C, síntesis de la nanopartícula en presencia del estabilizador/cabellera).

La revisión bibliográfica realizada hasta este punto, no es exhaustiva, pero sí representativa del estado actual del arte. Sin embargo, y precisamente debido a su examen, pareciera que los métodos “clásicos” de la síntesis orgánica farmacéutica para la obtención de nanopartículas férricas estabilizadas con una cabellera hidrófila y biocompatible, no fueron exhaustivamente estudiados y agotados. Efectivamente, esta posibilidad existe, y el logro se debe al equipo de investigaciones del Dr. Guido Beck y sus colaboradores, los cuales han llevado a cabo sobresalientes investigaciones extensa y adecuadamente reportadas, a través de un documentadísimo cuerpo de patentes (33) (34) (35) (36) (37) (38) (39) (40). Los trabajos de Beck et al. se basan, conceptualmente, en la aplicación de métodos clásicos afinados y puestos a punto, conducentes a la obtención de una vastísima cantidad de complejos del Fe (III) y carbohidratos con un peso molecular predecible y con un índice de polidispersidad muy cercano a 1, vale decir, prácticamente monodispersos. Se resaltarán los puntos relevantes de esta valiosísima documentación:

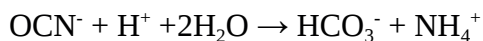
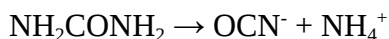
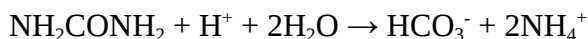
- El agente alcalinizante preferido para la generación del $\text{Fe}(\text{OH})_3$ coloidal es carbonato de sodio, utilizado preferencialmente en solución acuosa; esto no excluye una posterior etapa de alcalinización en la cual se utiliza un hidróxido alcalino, tal como NaOH, así como tampoco este hidróxido es el único agente alcalinizante (33) (35).
- En tanto las condiciones de reacción se regulen cuidadosamente (sobre todo, pH y temperaturas), es posible un mejor control de los valores de peso molecular y/o de distribución de pesos moleculares (33).
- Con el empleo de mayores temperaturas (95-100°C) se obtienen complejos de mayor peso molecular (33).
- Se suministran lineamientos de condiciones de reacción para diferentes carbohidratos a emplear, por ejemplo, sacarosa, glucosa, etc., y sus derivados, fundamentalmente gluconato, sorbitol, manitol (33).
- Exceso del complejante en la etapa de formación del coloide férrico es una buena herramienta para el control del peso molecular, brindando complejos de peso molecular reducido (35), siendo el solvente de reacción reivindicado, el agua (33) (35).
- Se proporciona una excelente tabulación de condiciones experimentales indicando en cada caso el peso molecular medio y la polidispersidad obtenida (33) (35).
- Profundiza el empleo de métodos de ultrafiltración para la purificación del producto deseado, eliminando impurezas y sustancias indeseables así como complejos férricos de peso molecular inferior al cut-off de la membrana elegida (33).
- Propone excelentes métodos de separación del principio activo de sus excipientes y posterior caracterización estructural y fisicoquímica del producto aislado (34).

- Se obtienen complejos de hierro (III)-gluconato con distinto peso molecular y coeficiente de polidispersidad muy cercano a 1 (35).

Existe un método de obtención de nanopartículas de óxidos metálicos ampliamente divulgado y conocido bajo el nombre de “*métodos de precipitación homogénea*”. Conceptualmente, el método se resume de esta manera: precipitación lenta y homogénea del óxido metálico, cuando la sal del metal (generalmente en medio ácido) se calienta suavemente en presencia de urea en la solución. El proceso hidrolítico de la urea se ha resumido así (41):



Con lo cual resulta que el sistema se va alcalinizando suavemente con la consecuente precipitación de los óxidos o hidróxidos metálicos correspondientes. El proceso hidrolítico es mucho más complejo e incluye la formación de cianato (NCO^-) y su posterior descomposición hasta alcanzar un estado estacionario (41); tal proceso, acorde con (42), es el siguiente:



Pero además, debe acotarse que, dado que la urea en presencia de calor puede generar melanina (43), si el método se emplea en la fabricación químico-farmacéutica, la presencia de melanina debería ser considerada, vía la adaptación de métodos analíticos ya publicados para otros sustratos (44). De la misma forma, en tanto en el seno de la reacción se producen cianatos, podría ser acertado investigar la presencia de ácido cianúrico y sus derivados (45). Se encuentra publicada una muy documentada revisión bibliográfica sobre la aplicación del método de precipitación homogénea a la obtención de nanopartículas de TiO_2 (46), y en general el método es aplicado a la obtención de óxidos de todo tipo de metales que proporcionen óxidos insolubles (47).

En tanto los métodos de precipitación heterogénea producen óxidos metálicos amorfos, el método de precipitación homogénea produce materiales nanocristalinos con mucho menor contenido de impurezas presentes en el seno de la reacción, y por ello, la urea es el agente alcalinizante de elección en estos procedimientos, permitiendo además operar a temperaturas relativamente bajas (60-100°C) (41).

A pesar de su versatilidad y de la amplia divulgación de publicaciones científicas al respecto, diseminadas por doquier, el método de precipitación homogénea parece ser mucho más utilizado por los especialistas en materiales que por los químicos farmacéuticos abocados al desarrollo de complejos de hierro-carbohidratos con fines medicinales o de diagnóstico. De hecho, el autor no ha encontrado antecedentes bibliográficos que reporten la aplicación de este método a la síntesis de los citados fármacos, por lo menos, frente a su mejor saber y entender y hasta la fecha del 15 de Julio de 2023. El autor ha intentado esta ruta de obtención de sistemas férricos poco dispersos en el estudio del complejo hierro (III)-sorbitol, sin resultados favorables (véase [3.2.8]). Es cierto que existe publicado un informe sobre la adaptación del método a la síntesis de nanoesferas metálicas por deposición del óxido metálico sobre nanoesferas huecas obtenidas por carbonización de un sacárido (48), pero tal publicación no está vinculada de ninguna manera a la síntesis de estos fármacos.

Referencias Bibliográficas

1. Gilbert, R.G.; Hess, M.; Jenkins, A.D.; Jones, R.G. and others (2009); Dispersity in Polymer Science (IUPAC Recommendations 2009); Pure Appl. Chem. 81(2): 351-353
2. Díaz, V.B. (2017); Complejos Terapéuticos Hierro-Carbohidratos; introducción a su síntesis y caracterización analítica (ISBN 978-987-42-5501-3) I Edición; asequible desde www.victorbautistadiazquimico.com
3. Babadzanjan, L.K.; Bregman, M.L.; Trusov, A.A.; Vojtylov, V.V. (1999); Polydispersity of macromolecular solution and colloids in electro-optics; Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects 148 (1): 29-34; doi:10.1016/S0927-7757(98)00600-1
4. Heuer-Jungemann, A.; Feliu, N.; Bakaimio, I.; Hamaly, M. (2019); The role of ligands in the chemical synthesis and applications of inorganic nanoparticles; Chem. Rev. XXXX, XXX, XXX-XXX; doi: 10.1021/acs.chemrev8b00733
5. Elaissari, A. (2005); Magnetic colloids: preparation and biomedical applications; e-Polymers 2005, 28 (11 pp) (available from www.e-polymers.org)
6. Wu, W.; He, Q.; Jiang, Ch. (2008); Magnetic iron oxide nanoparticles: synthesis and surface functionalization strategies; Nanoscale Res. Lett. 3: 397-415; doi: 10.1007/s11671-008-0174-9
7. Laurent, S.; Forge, D.; Port, M.; Roch, A. et al. (2008); Magnetic iron oxide nanoparticles: synthesis, stabilization, vectorization, physicochemical characterization and biological application; Chem. Rev. 108: 2064-2110; doi: 10.1021/cr068445e
8. Marinin, A. (2012); Synthesis and characterization of superparamagnetic iron oxide nanoparticles coated with silica; Master Thesis, Royal Institute of Technology (Stockholm)
9. Zao, S.; Yu, Y.; Chen, W.; Shen, J. (2020); Multifuntional magnetic iron oxide nanoparticles: an advanced platform for cancer theranostics; Theranostics 19 (14): 6278-6309; doi: 10.7150/thno.42564
10. Ali, A.; Zafar, H.; Zia, M.; Haq, I. and others (2016); Synthesis, characterization, applications and challenges of iron oxide nanoparticles; Nanotechnol. Sci. and Appl. 9: 49-67
11. Wallyn, J.; Anton, N.; Vandamme, T.F. (2019); Synthesis, principles and properties of magnetic nanoparticles for in vivo imaging applications- a review; Pharmaceutics 11: 601; doi: 10.3390/pharmaceutics11110601
12. Shtykova, E.U.; Huang, X.; Gao, X.; Dyke, J.C. and others (2008); Hydrophylic monodisperse magnetic nanopoparticles protected by an amphiphilic alternating copolymer; J. Phys. Chem.. C 112 (43): 16809-16817; doi: 10.1021/jp8053635
13. Kolen'ko, Y.V.; Bañobre-López, M.; Rodríguez Abreu, C.; Carbó-Argibay, E. and others (2014); Large-scale synthesis of colloidal Fe₃O₄ nanoparticles exhibiting high heating

- efficiency in magnetic hyperthermia; *J. Phys. Chem. C* 118: 8691-8701; doi: 10.1021/jp500816u
14. Araújo-Neto, R.P.; Silva-Freitas, E.L.; Carvalho, J.F.; Pontes, T.R.F. and others (2014); Monodisperse sodium oleate coated magnetite high susceptibility nanoparticles for hyperthermia applications; *J. Magnetism and Magnetic Materials* 364: 72-79; doi: 10.1016/j.jmmm.2014.04.001
 15. Lai, Ch.W.; Low, F.W.; Tai, M.F.; Abdul Hamid, S.B. (2018); Iron oxide nanoparticles decorated oleic acid for high colloidal stability; *Adv. Polymer Technol.* 37: 1712-1721; doi: 10.1002/adv.21829
 16. Candean Lobato, N.C.; Borges Manzur, M.; de Mello Ferreira, A. (2017); Characterization and chemical stability of hydrophilic and hydrophobic magnetic nanoparticles; *Materials Res.* 29(3): 736-746; doi: 10.1590/1980-5373-MR-2016-0707
 17. Chen, Z. (2014); Synthesis of monodisperse organic-and water soluble iron oxide nanoparticles using $\text{Fe}(\text{OH})_3$ as precursor; *J.Exp. Nanosci.* 9(4): 406-414; doi: 10.1080/17458080.2012.664790
 18. Lassenberger, A.; Grünwald, T.A.; van Oostrum, P.D.J.; Renhofer, H. and others (2017); Monodisperse iron oxide nanoparticles by thermal decomposition: elucidating particle formation by second-resolved in situ small-angle X-ray scattering; *Chem. Mater.* 29: 4511-4522; doi: 10.1021/acs.chenmater.7b01207
 19. Yu, W.W.; Chang, E.; Sayes, Ch.M.; Drezek, R.; Colvin, V.L. (2006); Aqueous dispersion of monodisperse magnetic iron oxide nanocrystals through phase transfer; *Nanotechnol.* 17(17): 4483-4487
 20. Bixner, O.; Lassenberger, A.; Baurecht, D.; Reimhult, E. (2015); Complete exchange of the hydrophobic dispersant shell on monodisperse superparamagnetic iron oxide nanoparticles; *Langmuir* 31: 9198-9204; doi: 10.1021/acs.langmuir.5b01833
 21. Palma, S.I.C.J.; Marziello, M.; Carvalho, A. and others (2015); Effects of phase transfer ligands on monodisperse iron oxide magnetic nanoparticles; *J. Coll. Interface Sci.* 437: 147-155; doi: 10.1016/j.jcis.2014.09.019
 22. Goncalvez, L.C.; Seabra, A.B.; Pelegano, M.T.; de Araujo, D.R. and others (2017); Superparamagnetic iron oxide nanoparticles dispersed in Pluronic F127 hydrogel: potential uses in topical applications; *RCS Advances* 7: 14496-14503; doi: 10.1039/c6ra28633
 23. Fiévet, F.; Brayner, R. (2013); “The Polyol Process” in “Nanomaterials: a danger or a promise?": 1-25; doi: 10.1007/978-1-4471-4213-3_1
 24. Uson, L.; Arruebo, M.; Sebastian, V.; Santamaría, J. (no date, no specified source); Single phase microreactor for the continuous high temperature synthesis of <4 nm superparamagnetic iron oxide nanoparticles; www.zaguan.unizar.es/record/75922/files/texto_completo.pdf?version=1 ; (downloaded on 22 Jul 2021)

25. Abou-Hassan, A.; Sandre, O.; Cabuil, V. (2010); "Microfluidics for the synthesis of iron nanoparticles" in "Microfluidics Devices in Nanotechnology: Applications" (Kumar, C.S. ed. John Wiley & Sons; ISBN 978-0-470-56069-0): 323-360; doi: 10.1002/9780470622551.ch9; HAL Id: hal-02139770
26. Theppaleak, T.; Wichai, U.; Boontha, B.; Tumcharern, G. and others (2011); Stable dispersions of poly (ethylene glycol) methyl ether-magnetite complexes in water; J. Exp. Nanosci. 6(1): 64-74; doi: 10.1080/17458080.2010.487227
27. Vega-Chacón, J.; Picasso, G.; Avilés-Félix, L., Jafelicci, M. (2016); Influence of synthesis experimental parameters on the formation of magnetite nanoparticles prepared by polyol method; Adv. Nat. Sci.: Nanosci. Nanotechnol. 7: 015014 (7pp)
28. Tai, M.F., Lai, Ch.W.; Abdul-Hamid, S.B. (2016); Facile synthesis poly ethylene glycol coated magnetite nanoparticles for high colloidal stability; J. Nanomaterials, vol. 2016, article ID 8612505 (7pp)
29. Fievet, F.; Ammar-Merah, S.; Brayner, R.; Chau, F. and others (2018); The polyol process: a unique method for easy access to metal nanoparticles with tailored sizes, shapes and compositions; Chem. Soc. Rev. 47: 5187-5233; doi: 10.1039/C7C500777A
30. Varanda, L.C.; Souza, C.G.S.; Noraes, D.A.; Neves, H.R. and others (2019); Size and shape-controlled nanomaterials based on modified polyol and thermal decomposition approaches. A brief review; Annals Acad. Bras. de Ciencias 2019 91(4): e20181180; doi: 10.1590/0001-376520181180
31. Ammar, S.; Fiévet, F. (2020); Polyol synthesis: a versatile wet-chemistry route for the design and production of functional inorganic nanoparticles; Nanomaterials 10: 1217; doi: 10.3390/nano10061217
32. Groman, E.V.; Paul, K.G.; Frigo, T.B.; Bengel, H. and others (2013); Polyol and polyether iron oxide complexes as pharmacological and/or MRI contrast agent; US Patent 8591864 B2
33. Beck, R.A.; Mateer, R.A.; Kowalsky, J. (2014); Synthesis of high molecular weight iron-saccharide complexes; US Patent 8691776
34. Beck, R.A.; Mateer, R.A. (2014); Method for producing purified hematinic iron-saccharide complex and products produced; US Patent 8460939
35. Beck, R.A.; Mateer, R.A.; Kowalski, J. (2011); Synthesis of high molecular weight iron-saccharide complexes; US Patent 7964568
36. Beck, R.A.; Mateer, R.A. (2011); Method for producing purified hematinic iron-saccharide complex and products produced; US Patent 7687273
37. Beck, R.A.; Mateer, R.A. (2005); Method for producing purified hematinic iron-saccharidic complex and products produced; US Patent 6939715
38. Beck, R.A.; Mateer, R.A. (2005); Method for producing purified hematinic iron-saccharidic complex and products produced; US Patent 6929954

39. Beck, R.A.; Mateer, R.A. (2004); Method for producing purified hematinic iron-saccharidic complex and products produced; US Patent 6773924
40. Beck, R.A.; Mateer, R.A. (2011); Method for producing purified hematinic iron-saccharidic complex and products produced; US Patent 6537820
41. Šubrt, J. (2012); "Homogeneous precipitation with urea: a versatile way to metal oxide nanoparticles" in "Urea: Synthesis, Properties and Uses" (Muñoz, C.M.; Fernández, A.M. eds.; Nova Science Pub. Inc.; ISBN 978-1-62257-032-4): 109-148
42. Šubrt, J.; Štengl, V.; Bakardžijeva, S.; Hostomky, J. and others (2002); Photoactive TiO₂ prepared by homogeneous precipitation of aqueous solution of Ti⁴⁺ salts with urea; 15th Int. Congress on Electron Microscopy (1-6 Sept. 2002, Durban, South Africa): 121
43. Tolleson, W.H.; Diachenko, G.W.; Heller, D. (2009); Background paper on the chemistry of melamine alone and in combination with related compounds; WHO Expert Meeting on Toxicological and Health Aspects of Melamine and Cyanuric Acid; in collaboration with FAO and supported by Health Canada (1-4 Dec. 2008); WHO, Geneva, 2009 (15 pp)
44. Shimadzu Application Data Sheet N°32 (2013); Analysis of melamine and its related substances in fertilizers; I Edition: 2013
45. Wojtowicz, J.A. (2001); Cyanuric acid technology; J. Swimming Pool and Spa Industry 4(2): 9-16
46. Gupta, S.M.; Tripathi, M. (2012); A review on the synthesis of TiO₂ nanoparticles by solution route; Central Eur. J. Chem. 10(2): 279-294; doi: 10.2478/s11532-011-0155-y
47. Kim, B-K.; Yasui, I. (1987); Synthesis of Al₂O₃-coated TiO₂ composite powder by homogeneous precipitation method; Chem. Letters 16: 1869-1872; doi: 10.1246/cl.1987.1869
48. Quian, H.; Lin, G; Zhang, Y.; Gunawan, P.; Xu, R. (2007); A new approach to synthesize uniform metal oxide nanospheres via controlled precipitation; Nanotechnol. 18(37): 355602

Capítulo N° 2

Titulación turbidimétrica de Polímeros y Coloides

2.1) Introducción:

De acuerdo con lo establecido por Molineux (1), la titulación turbidimétrica de polímeros consiste en la adición de un solvente precipitante a una solución diluida del polímero en cuestión. El solvente precipitante es aquel que es miscible en todas proporciones con el solvente que forma la fase continua de la solución, pero en el cual el polímero o coloide es insoluble.

Schulz (2) *“demostró en 1937 que la solubilidad de un polímero superior en solventes mezclados disminuye linealmente al aumentar el peso molecular del polímero. Si se agrega un no-solvente (precipitante) a soluciones de una sustancia macromolecular de diferente grado de polimerización promedio P (o de peso molecular), mientras más bajo sea éste, más no-solvente se necesitará para producir turbiedad. Si V_0 es el volumen original en ml de la solución que se precipita luego de agregar V ml del precipitante,*

$$\gamma = \frac{V}{V+V_0}$$

es la susceptibilidad a la precipitación del polímero” (3). Si esto es así, resulta que el γ de Schulz se puede representar por

$$\gamma = a + [b/P^m]$$

donde a , b y m son constantes, y por lo tanto la gráfica de $\gamma = f(1/P)$ será una recta. No obstante, conforme a la naturaleza de los solventes y del polímero, puede ser que la linealidad citada se verifique según $\gamma = f(\log M)$, en donde M es el peso molecular de la fracción de polímero que está precipitando (3).

Entre los años 1937 y finales de la década de 1970, el método fue ampliamente examinado y discutido por numerosos investigadores (4). Es interesante resaltar que la titulación turbidimétrica estrictamente determina la distribución de la solubilidad del polímero (conforme aumenta el volumen adicionado de solvente titulante), pero se verifica que la misma está estrechamente relacionada con la distribución de pesos moleculares (5) (6). Sorprendentes conclusiones fueron obtenidas por Mathieson (7) en sus estudios sobre la turbidimetría del poliestireno para un sistema de solventes tolueno-metanol (precipitante): el punto de precipitación media es una constante múltiple (1,23 expresado en fracción molar) del punto de enturbiamiento inicial (técnicamente denominado “punto nube” o “cloud point”) para todo valor de peso molecular y concentraciones. Sin embargo, el cálculo o trazado de la curva de distribución de un polímero o coloide por el método de titulación turbidimétrica no carece de errores, y está basada en una serie de asunciones fuertemente cuestionadas (8) (9).

No obstante, *“con un sistema disolvente-precipitante determinado, las informaciones sobre la anchura de la distribución de distintas muestras se deducen inmediatamente de la forma de las curvas”.... “Por otra parte, los límites de precipitación son poco sensibles a la concentración del polímero, y las curvas turbidimétricas son extremadamente útiles para la elección de las condiciones de fraccionamiento por precipitación o disolución”* (tomado de (9)).

En otras palabras, el método no parece válido para la construcción de la curva de distribución molecular, pero sí suministra información relativa respecto de la medida de la anchura de

distribución (9). Resulta evidente que, para distintas muestras de un mismo polímero (e igual sistema disolvente-precipitante), cuanto menor sea la diferencia entre el punto nube y el punto final (punto en el cual la turbidez no aumenta porque ya no existe macrosoluto en solución), menor será el coeficiente de polidispersidad Q . Si p_f es el punto final de la titulación, y p_n el punto nube (punto de primera turbiedad, en donde precipita la fracción de mayor peso molecular), la diferencia entre ellos será $\Delta = p_f - p_n$, y la relación directa entre el ΔV y Q queda así justificada: se puede saber si Q aumenta o disminuye sin datos cuantitativos, pero no se puede saber la distribución molecular de la muestra.

Sea por ejemplo, las muestras A y B de un hipotético complejo férrico coloidal, sobre las cuales se practica una titulación turbidimétrica, y sea ΔV_A el intervalo de titulación de "A", y ΔV_B el intervalo de titulación de "B". El proceso se representa en la Figura N° 2.1, a los fines de claridad.

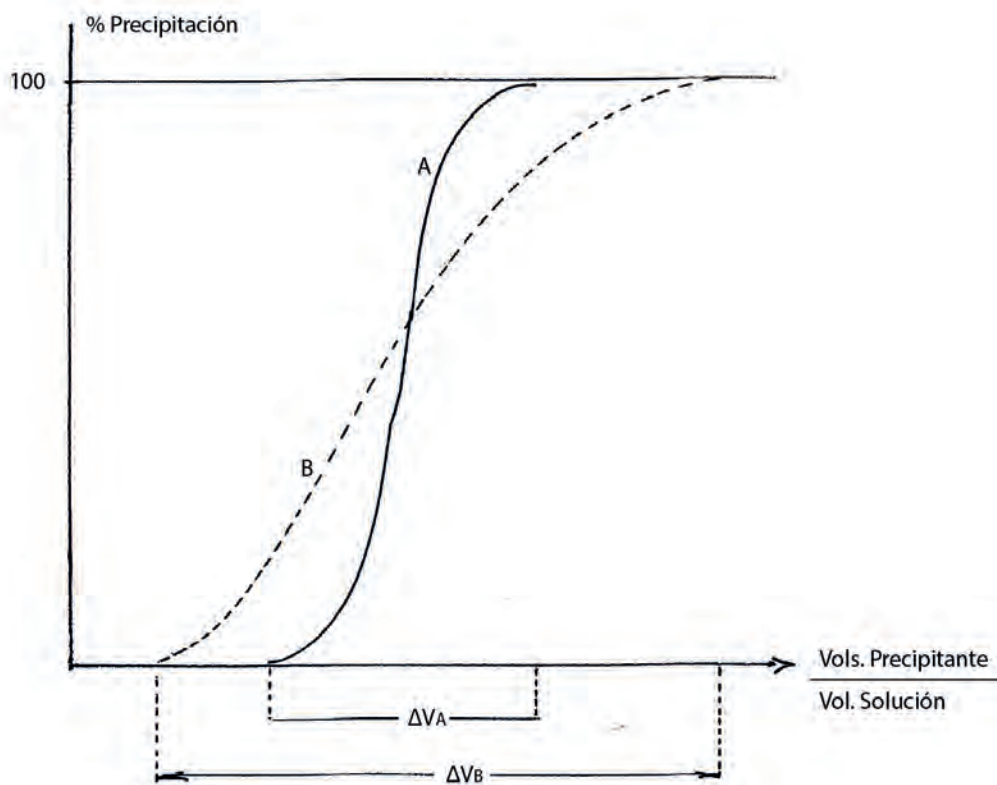


Figura N° 2.1: Curvas turbidimétricas e intervalos de precipitación para las muestras A y B para un mismo coloide y sistema de solventes

Se verifica que $\Delta V_A = f(Q_A)$ y $\Delta V_B = f(Q_B)$. La muestra A será menos dispersa que la B, pero no se puede determinar el valor numérico de Q para cada una de las muestras. Es evidente también que un ΔV muy pequeño indicará que se está en presencia de un macrosoluto con una distribución molecular estrecha, o lo que es lo mismo, un valor de índice de polidispersidad $Q = M_w/M_n$ cercano a 1.

Naturalmente, en la medida de lo posible, se debe elegir un sistema de disolvente y precipitante en donde tenga lugar una precipitación dilatada del macrosoluto, con objeto de obtener valores

apreciables de ΔV ; o sea, un sistema de solventes en donde el ancho de distribución se exprese manifiestamente, tal como se ha graficado en la Figura N° 2.1 (los diferentes aspectos de la dispersidad de macromoléculas y coloides está disponible en autorizadas publicaciones especializadas que el autor ha revisado recientemente (10) (11) conjuntamente con los criterios de los distintos valores de “pesos moleculares medios” y el índice de polidispersidad).

Ahora bien, si lo expuesto hasta ahora es aceptable, entonces también lo es que para una distribución molecular de tipo perfectamente gaussiano, el peso molecular en el máximo de la curva de distribución estará indirectamente representado por la medida del volumen de precipitante agregado desde el comienzo de la titulación hasta la mitad del intervalo de titulación. Si el intervalo de titulación es $\Delta V = p_f - p_n$, entonces $p_n + 0,5\Delta V$ corresponde al valor del máximo (valor en el pico) de la hipotética curva de distribución gaussiana. La Figura N° 2.2 pretende clarificar lo expuesto.

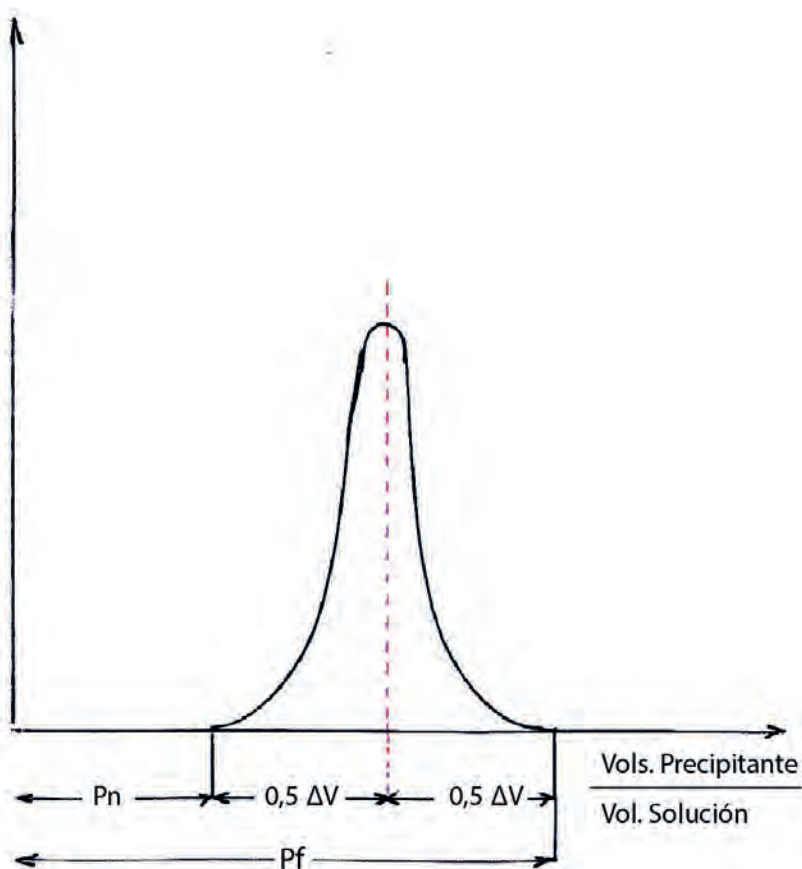


Figura N° 2.2: Asignación del peso molecular en el pico en base al valor $[P_n + 0,5 \Delta V]$

En la actualidad, y desde hace más de cuatro décadas, las curvas de distribución de pesos moleculares se obtienen por métodos instrumentales, siendo el más difundido de ellos, la cromatografía de exclusión por tamaño molecular a alta presión (HPSEC, por sus siglas en inglés), efectuándose trazado y cálculo por métodos informáticos (10).

2.2) Implementación del criterio de la titulación turbidimétrica:

El autor ha acudido a este método, sencillamente por ser el único disponible que ha tenido a su alcance: en sus actuales condiciones de trabajo, el autor no ha tenido acceso a métodos modernos y ampliamente difundidos, tales como HPSEC, detección por light-scattering o tantos otros, y muchísimo menos a procedimientos de determinación estructural (10) (más aún, el autor no ha tenido acceso siquiera a un laboratorio con condiciones mínimas de trabajo).

En el caso de los compuestos férricos tales como los que trata este estudio, el método de determinación del punto final de la titulación, se implementa en forma sencilla, a través de la aplicación del llamado “*método a la gota sobre papel de filtro*”, bien descrito en (12). La titulación turbidimétrica es un proceso de ejecución sencilla, bien adaptable a condiciones mínimas de laboratorio; la única premisa destacable es la mantención de temperatura constante a lo largo de todo el proceso, para lo cual conviene actuar con el solvente precipitante adecuadamente enfriado previamente a su empleo.

En matraz de Erlenmeyer provisto de agitación e iluminado transversalmente por una potente luz de incandescencia (100-200W) se disponen 20ml de la solución que contiene el coloide, la cual, en este caso, estará constituida por un seno acuoso. El matraz se termostatiza a 19-21 °C en baño de agua y bajo agitación se procede a titular desde bureta el precipitante (en este caso, generalmente alcohol 96°) previamente enfriado a 12-15°C, hasta aparición de la primer turbiedad detectable a la luz de la lámpara (efecto Tyndall). El volumen de precipitante empleado, referido a los 20ml iniciales de solución, constituye el denominado “punto nube” o “cloud point”. Por ejemplo, sea que se titulan 20ml de solución coloidal, como se ha dicho, y que la aparición del punto nube se verifica al agregado de 30ml de etanol 96°: se dirá entonces que, si 20ml es 1 volumen, entonces 30ml de precipitante serán $30/20 = 1,50$ Vols., y se considerará que el punto nube p_n aparece con el agregado de 1,50 vols. de precipitante. Se continúa la titulación a través del agregado de precipitante desde bureta como se indicó, tomando con varilla de vidrio 1 gota del contenido del matraz y depositándolo sobre el papel de filtro de poro mediano (Schleicher &Schultz, SS 589 banda blanca, o similar). Si la titulación no llegó al punto final p_f , el spot mostrará un botón central oscuro (precipitado) y una aureola de difusión de color amarillo-rojizo. El final de la titulación se evidencia cuando el spot presenta el botón oscuro precipitado en el centro y una aureola de difusión incolora. El punto final puede confirmarse tomando una pequeña alícuota del contenido del matraz y filtrándola sobre el citado papel de poro mediano: el líquido filtrado será incoloro o a lo sumo, ligerísimamente amarillo, y NO precipitará ni se enturbiará por el agregado de 1 gota de precipitante. Para continuar con el ejemplo, si el p_f se obtiene con el agregado de 40ml de precipitante, se dirá que el p_f se alcanza con el agregado de 2,0 Vols. de precipitante; el intervalo de titulación $\Delta V = 2,0 - 1,5 = 0,5$ vols de precipitante, y suponiendo una distribución molecular gaussiana, el peso molecular en el máximo de la curva estará indicado por $p_n + 0,5\Delta V = 1,5 + 0,0255 = 1,5255$ vols.

Si se quiere obtener el γ de Schulz (susceptibilidad a la precipitación del coloide), se procederá según se ha detallado en (2.1), a saber:

$$\gamma = V [V+V_0]^{-1} = 30 (30+20)^{-1} = 0,60$$

o si se prefiere, trabajando con los valores expresados en volúmenes y no en ml:

$$\gamma = V [V+V_0]^{-1} = 1,5 (1,5+1)^{-1} = 0,60$$

En resumen, el γ de Schulz no es sino el tanto por 1 del precipitante en la mezcla total, expresado en vol/vol.

Referencias Bibliográficas:

- 1) Molineux, P. (1968); Estimation of molecular weight averages and distribution on less than one milligram from turbidimetry on the precipitation of the polymer from very dilute solution on cooling; *Kolloid- Zeitschrift und Zeitschrift für Polymere* 225: 97-106
- 2) Schulz, G.V. (1937); Über die Löslichkeit und Fällbarkeit hochmolekularen Stoffe; *Zeitschrift für Physikalische Chemie A* 179: 312
- 3) Jirgensons, B.; Straumanis, M.E. (1965); *Compendio de Química Coloidal* (Compañía Editorial Continental; CECSA, México; I Edición en español): 273- 275
- 4) Broda, E. (1938); Limited and unlimited swelling of high molecular weight substances; *Nature* 142: 116; doi: 10.1038/142116a0
- 5) Beattie, W.H. (1965); Turbidimetric titration method for determining solubility distribution of polymers; *J. Polymer Sci. Part A: General Papers* 3(2): 527-549
- 6) Claesson, S. (1955); Calculation of molecular weight distribution functions from turbidimetric titrations and similar data; *J. Pol. Sci.* 16 (82): 193-199; doi: 10.1002/pol.1955.120168209
- 7) Mathieson, A.R. (1960); The turbidimetric precipitation titration of polystyrene; *J. Colloid Sci.* 15 (5): 387-401; doi: 10.1016/0095-8522(60)90043-X
- 8) Klenin, V.Y.; Uglanova, G.F. (1969); Novel technique for the determination of molecular weight distribution in polymers by turbidimetric titrations; *Pol. Sci. USSR* 11 (10): 2587-2594
- 9) Champetier, G.; Monnerie, L. (1973); *Introducción a la Química Macromolecular* (Espasa-Calpe, Madrid; ISBN 84-239-6320-9): 186-187
- 10) Díaz, V.B. (2017); *Complejos Terapéuticos Hierro- Carbohidratos; introducción a su síntesis y caracterización analítica* (ISBN 978-987-42-5501-3): 24-25; asequible desde www.victorbautistadiazquimico.com
- 11) Díaz, V.B. (2017); *Polisacáridos Industriales de Interés Farmacéutico; aislamiento, purificación, fraccionamiento* (AMV Ediciones, Madrid; I edición; ISBN: 978-84-945166-6-5): 10-21;
- 12) Díaz, V.B.(2017); *Complejos Terapéuticos Hierro-Carbohidratos* (opus cit.): 42

Capítulo N° 3

Complejo Hierro (III)- Sorbitol

3.1) Introducción:

Tal como ya se ha comentado, la bibliografía científica y de patentes no es extensa respecto de los métodos de preparación del complejo Hierro(III)- Sorbitol, y mucho menos respecto del efecto que las condiciones del seno de reacción tienen sobre la dispersidad molecular del complejo citado. Hay, pues, un vacío bibliográfico sobre el tema, que no ha sido llenado incluso por los autores que han incorporado su preparación en sus respectivas patentes (1).

De la misma manera, existen excelentes tratados sobre las implicancias biológicas de estos complejos coloidales del Hierro (III), pero no incorporan el estudio químico del hierro-sorbitol (2).

Siendo así, a continuación se procederá a revisar los informes que incluyen específicamente preparación y caracterización del citado complejo. Tonkovic y colaboradores (3) presentan una preparación del complejo por alcalinización a pH 9 de una solución acuosa de nitrato férrico y sorbitol, trabajando con una relación molar sorbitol: hierro= 10:1, vale decir, en fuerte exceso de sorbitol (estabilizante); lamentablemente, si bien se caracterizan 2 fracciones del complejo (una de alto peso molecular, aprox. 100kDa, y otra de bajo peso molecular, aprox. 5kDa), no detalla claramente su aislamiento por filtración en gel. La preparación obtenida purificada contiene un tenor de 1,92 moles de sorbitol/mol de Fe. Esta importante contribución, empero, no efectúa el estudio químico de la influencia de las condiciones de preparación sobre la polidispersidad del complejo.

Nagy y colaboradores (4) presentan una preparación no detallada del complejo, estudiando el efecto de la concentración de NaOH sobre sus características químicas y estructurales; de tal estudio, y trabajando con una relación molar sorbitol/Fe inicial de 3,2:1 y pH 10, obtienen un peso molecular experimental de 752 Da versus un valor teórico de 764: si esto fuera así, se habría obtenido un complejo no polimérico, lo cual resulta sorprendente y en abierta contradicción con (3) (??). Rich et al. presentan una muy interesante síntesis de este material, demostrando que el peso molecular del complejo obtenido es pH-dependiente, con una pequeña fracción de bajo peso molecular a $\text{pH} \geq 10,5$, estando como gel a $\text{pH} \geq 7$. Una posterior publicación (6) reporta un estudio sobre la conducta magnética de preparaciones del complejo hierro-sorbitol (glucitol), estableciendo que los complejos del tipo existen como mononucleares coordinados por los -OH alcohólicos a pH fuertemente alcalino (> 10).

Mori y Yokoi (7) hacen una importante contribución; de acuerdo con estos autores, parece que 3 -OH vecinos son esenciales para la formación de tales complejos en medio alcalino, y además, la interacción entre el Fe (III) y el poliol es severamente dependiente del peso molecular del poliol en particular.

También se encuentran revisadas las propiedades de coordinación de carbohidratos sintéticamente modificados con los cationes metálicos (8) y las aplicaciones de espectrometría RMN- ^{13}C como instrumento para la caracterización in situ de suplementos que contienen hierro (9). Además de las publicaciones referenciadas en los Capítulos N° 1 y 2, las aquí citadas hacen referencia específica a síntesis de hierro-sorbitol y a la influencia de algunas condiciones de reacción. En todo caso, se acompaña a continuación algunos criterios fundamentales al respecto, muchos de ellos ya descriptos con anterioridad, a saber:

- La formación de una nueva fase durante la precipitación involucra dos etapas distintas: la nucleación (o sea la formación de centros de cristalización) y el crecimiento cristalino, y es

la relación de velocidades entre ambos fenómenos lo que determina el tamaño de la partícula formada. Si la tasa de nucleación es alta (“estallido”), y la tasa de crecimiento cristalino es baja, se obtienen sistemas con alto grado de dispersión (fuertemente polidispersos). La velocidad de nucleación depende del grado de supersaturación que se alcanzó antes de la formación de fases, por lo que convendrá trabajar con sustancias que tengan muy baja solubilidad (tal como los oxi-hidróxidos férricos), con objeto de evitar que las partículas más pequeñas se disuelvan durante el proceso y cristalicen sobre otras más grandes, fenómeno que se acusa cuando el sistema se deja envejecer (maduración del coloide). La velocidad de crecimiento cristalino depende de otros factores además de los citados, tales como concentración del material disponible (soluciones diluidas rendirán sistemas con poca tendencia a la agregación de partículas entre sí), la viscosidad del medio (pues a mayor viscosidad, las partículas se mueven con mayor lentitud), la adsorción de moléculas sobre la superficie de la partícula (incluso moléculas del ligando mismo, que actúan como inhibidores del crecimiento de los cristales), la temperatura y salinidad del medio, etc. En otras palabras: para una sustancia muy poco soluble obtenida por métodos de condensación de coloides (para el caso, óxidos de hierro), a muy bajas concentraciones la supersaturación alcanza para permitir que ocurra una nucleación importante. Conforme aumenta la concentración, la extensión de la nucleación crece más lentamente pero hay más núcleos disponibles para redisolverse y cristalizar sobre los otros más grandes, y en ausencia de un coloide protector, puede producirse una franca precipitación (10) (11).

- El criterio es que la velocidad de formación de la sustancia insoluble (en este caso, óxido de hierro que se forma a partir de un precursor hidrosoluble, por ejemplo, cloruro férrico) alcance “lentamente” el grado de saturación y se entre en la zona de sobresaturación, en donde comience la aparición de núcleos. Si es así, la formación de la fase dispersa es lenta, una gran cantidad de núcleos se producen instantáneamente en forma masiva (muchos núcleos aparecen a la vez en corto tiempo) pero la velocidad de nucleación decrece enormemente luego de la brusca aparición inicial. Se logra así un sistema en donde los núcleos crecen uniformemente, con tendencia a la generación de sistemas poco dispersos o monodispersos. Por ello, es clave la mayor separación (en realidad, la menor superposición) posible entre ambas etapas, nucleación y crecimiento cristalino (10) (11). Si esto es así, el coeficiente de polidispersidad del sistema (medida del grado de dispersión) seguirá una cierta función compleja del cociente W/K , en donde W es la velocidad de formación de núcleos (nucleación) y K es la velocidad de crecimiento del tamaño de tales núcleos.
- La adsorción de un coloide liofílico por parte de la partícula hidrofóbica (coloide liofílico que será generalmente oligo o polimérico) permite aumentar la fuerza de repulsión entre las partículas. El polímero vinculado a la superficie del núcleo configura una suerte de cabellera que se introduce en la fase líquida, dificultando la agregación de la partícula insoluble en el transcurso del tiempo (criterio de funcionalización de superficies) (12).
- La mayoría de los preparados férricos de administración oral o endovenosa con fines terapéuticos o de diagnóstico son obtenidos por métodos de condensación en donde la velocidad de crecimiento de los núcleos resulta retardada por la elección de distintos precipitantes (NH_4OH , NaOH , CH_3NH_2 , etc.) o por la adición de los citados agentes funcionalizantes de la superficie de la partícula. La vinculación de la cabellera (frecuentemente de naturaleza sacarídica) se hace por adsorción y por complejación con el

átomo metálico. Esto no excluye que parte de la cadena del polisacárido funcionalizante penetre en el interior de la partícula (o bien que la partícula se construya incluyendo partes de la cadena del polisacárido, si es que la precipitación se hace en el seno de soluciones acuosas del carbohidrato) con lo cual se observa que el proceso de funcionalización de superficies es un problema de la mayor complejidad teórica y de manejo técnico dificultoso y necesariamente conducido en forma precisa (13).

- Los procesos de conversión hidrotérmica han sido convenientemente usados para la obtención de nanopartículas que forman sistemas monodispersos (o muy poco dispersos); se ha utilizado en algunos casos un seno hidroalcohólico para conducir la reacción (13).

3.2) Parte Experimental:

3.2.1) Materiales utilizados

- Solución comercial de cloruro férrico (Química Oeste S.A.):
Densidad: $1,45\text{g/cm}^3$
Contenido FeCl_3 anhidro: $41,1\text{g \% g} = 59,6\text{g \% ml}$
Contenido de Fe^{+++} : $14,14\text{ g\% g} = 20,5\text{g Fe \% ml}$
 $1\text{ ml solución comercial} = 0,205\text{g Fe}^{+++} = 0,596\text{g FeCl}_3\text{ anhidro}$
- Solución comercial de sorbitol al 70% (Química Oeste S.A.)
Densidad sorbitol 70 % p/p: 1,288
Solución comercial sorbitol 70 % = 70 % p/p = 90 % p/v
 $1\text{ ml soluc. comercial sorbitol } 70\% \text{ p/p} = 0,90\text{ g sorbitol}$
- NaOH 4,0 M

3.2.2) Complejo Hierro (III)-Sorbitol; preparación acorde a (1); efecto de las distintas condiciones de obtención en seno acuoso (14) (15)

Dado que el presente autor ha publicado una preparación del complejo hierro-sorbitol (1), en este trabajo se tomará el método de la citada preparación para comenzar este estudio, y la muestra más apropiada obtenida será tomada como “referencia” cuando se comparen otras preparaciones obtenidas.

De tal manera, en 200ml de agua se disponen:

Solución comercial FeCl_3 : $15,4\text{ml} = 3,15\text{g Fe (III)}$

Solución comercial sorbitol: $4,44\text{ml} = 3,95\text{g sorbitol}$

(con lo cual se logra una relación molar sorbitol: Fe = 0,384 mol sorbitol/mol Fe)

Bajo fuerte agitación, se agregan 56,25ml NaOH 4M (equivalentes a 22,5ml NaOH 10M). Se produce precipitación y posterior disolución del precipitado de $\text{Fe}(\text{OH})_3$ conforme se adiciona el NaOH, que es la cantidad justa para lograr la redisolución total sin turbiedad alguna (pH final: 12). El volumen final es de 275ml, y la solución rojo oscura obtenida se divide en dos alícuotas iguales, sean rotuladas **RC1-A** y **RC1-B**.

RC1-A se reserva así tal cual está, mientras que RC1-B se lleva a ebullición y se deja enfriar espontáneamente. Se procede entonces a la titulación turbidimétrica de cada muestra, empleando como solvente precipitante etanol 96° grado farmacéutico.

La titulación se efectúa como se describió en el capítulo N°2 a la temperatura de $20 \pm 1^\circ \text{C}$, sobre 25ml de cada una de las alícuotas.

La alícuota RC1-A se comporta de la siguiente manera:

- Precipitación masiva entre 0,56 y 3,6 vols. etanol 96° (EtOH 96°), no registrándose precipitación entre 3,6- 4,1 vols. EtOH 96°.
- Nueva precipitación entre 4,1- 4,6 vols. EtOH 96° (muy minoritaria).

Esto evidencia la formación de 2 poblaciones de partículas completamente diferenciadas. Con objeto de verificar el efecto que la adición del solvente tiene sobre el complejo, se filtra el contenido del matraz en donde se realizó la titulación. El sólido retenido sobre el filtro se redisuelve cuantitativamente en 50ml de agua (volumen inicial de la titulación). La solubilización se produce sin variación del volumen dando una solución perfectamente límpida a la lámpara y de pH 12. Para que la nueva titulación del complejo precipitado y redisoluto se haga en condiciones similares, se agrega NaCl en cantidad suficiente para lograr una concentración 0,65M (1,9g). La titulación del complejo precipitado y redisoluto arroja el siguiente resultado:

Precipitación mayoritaria entre 0,36- 1,96 vol. EtOH 96°, continuando la precipitación sin discontinuidad hasta completar la adición de 4,76 vol. EtOH.

Se procede entonces de la misma manera con la alícuota RC1-B (idéntica a la RC1-A pero llevada a ebullición): se verifica precipitación total entre 0,56- 2,4 vol. EtOH 96°, sin que ocurra precipitación posterior frente al agregado de exceso de solvente (> 5 vol. EtOH).

En base al dato anterior, 50ml de RC1-B se precipitan a totalidad con el agregado de 2,4 vol. EtOH, se deja reposar, se filtra como en el caso anterior y se redisuelve como ya se indicó, con las precauciones citadas. Notablemente, los datos de la nueva precipitación de RC1-B precipitado y redisoluto, coinciden totalmente con los de RC1-B sin precipitar, esto es:

Punto nube: 0,56 vol.

Punto final: 2,40 vol.

Estas experiencias permiten concluir:

- RC1-A está aparentemente conformado por dos poblaciones bien diferenciadas: una mayoritaria que precipita masivamente entre 0,56 – 3,6 vols., y una segunda fracción muy minoritaria (y de bajo peso molecular) entre los 4,1 – 4,6 vols. EtOH 96°; obsérvese la concordancia con lo reportado por Tonkovic et al (3).
- RC1-A precipitado con alcohol y vuelto a disolver con respeto de las condiciones iniciales, experimenta un dramático cambio: hay un corrimiento notable hacia los altos pesos moleculares (aparición temprana del punto nube) e incorporación de la fracción de bajo peso molecular, que antes se verificaba perfectamente separada frente al agregado de alcohol. La fracción muy mayoritaria precipita entre 0,36 y 1,96 vols. EtOH aunque se extiende continuamente hasta los 4,76 vols. EtOH 96°; es visible la gran dispersidad de ambas muestras (RC1-A tal cual y RC1-A precipitado con alcohol y redisuelto).
- Respecto de la alícuota RC1-B (entonces, la alícuota calentada a ebullición), la precipitación alcohólica del complejo (con posterior redisolución) no ocasiona distorsión alguna en el rango de precipitación, como sí ocurría en el caso de la alícuota RC1-A (sin calentar).
- Obsérvese el efecto de la reacción de condensación por calefacción: desaparición de las fracciones de bajos pesos moleculares, modificación hacia pesos moleculares más altos y obtención de un producto consolidado menos disperso.

En efecto:

- RC1-A tal cual precipita el 100% entre 0,56 – 4,6 vols. EtOH, por lo que $\Delta V = 4,0$ vols.
- RC1-A precipitado con alcohol y redisuelto, precipita el 100% entre 0,56 – 4,76 vols. de alcohol, por lo que $\Delta V = 4,4$ vols.
- RC1-B tal cual, precipita el 100% entre 0,56 – 2,40 = 1,84 vols.
- RC1-B ppdo con alcohol y redisuelto: 0,56 – 2,40 = 1,84 vols.

La Figura N° 3.1 (meramente ilustrativa) permite apreciar lo expuesto en forma gráfica.

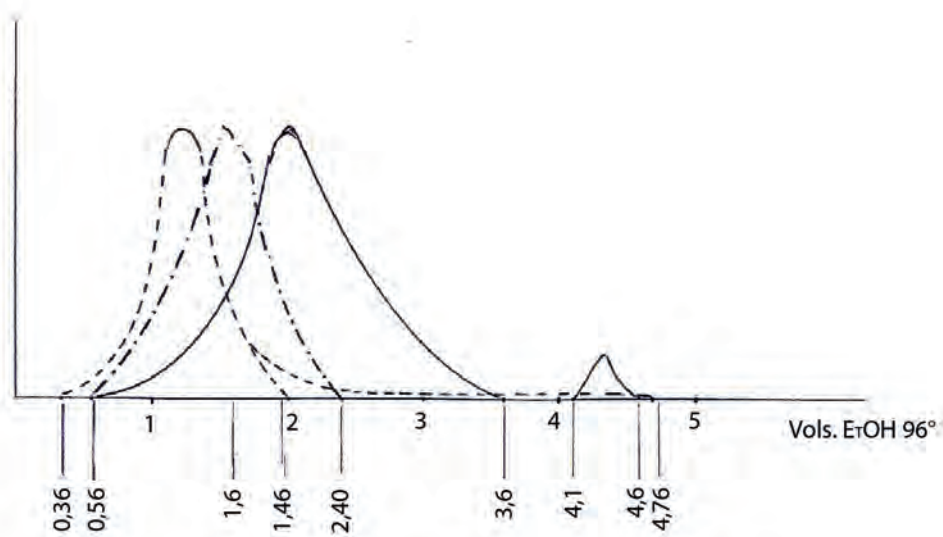


Figura N° 3.1: Comportamiento de la solución del complejo hierro-sorbitol tal cual y precipitado con alcohol (titulación turbidimétrica) (14) (15)

3.2.2.1) Efecto de las distintas condiciones de condensación (15)

Sobre la preparación del complejo detallada en (1), se verificará el efecto de distintas temperaturas y tiempos de calefacción en la fase de crecimiento cristalino (y redisolución/cristalización sobre cristales previamente existentes) (condensación del coloide). Para ello, en 500ml de agua se disponen:

- 38,5 ml FeCl_3 solución comercial: 7,88g Fe^{+++}
- 11,1ml solución 70% sorbitol: 9,88g sorbitol
- Bajo fuerte agitación se agregan 140,6 ml NaOH 4,0M, con lo cual se produce precipitación y posterior disolución del $\text{Fe}(\text{OH})_3$ (cantidad de NaOH justa para lograr la disolución total, dando una solución límpida de color rojizo oscuro de pH espontáneo 12; volumen final de la solución: 700 ml medidos en probeta). De la solución así obtenida se toman alícuotas de 100ml cada una con objeto de ensayar distintas condiciones de calefacción (condensación) y comparar versus la preparación obtenida en (3.2.2).

Sean cada una de las alícuotas, rotuladas **RC2-A /B/C/D**. Las condiciones de calefacción fueron:

A: 100ml de la alícuota A, ebullición suave a reflujo durante 10 minutos (100°C)

B: reflujo suave 45 minutos

C: $120\text{-}121^\circ\text{C}$ durante 10 minutos (reactor sellado)

D: $120\text{-}121^\circ\text{C}$ durante 45 minutos (reactor sellado)

Sobre 50ml de cada alícuota se procede a la titulación alcohólica, determinando los puntos nube y final, resultados que sugieren las siguientes conclusiones:

- Todos los preparados, condensados a distintas temperaturas y tiempos, se comportan exactamente igual, precipitando entre 0,66 y 2,50 volúmenes de EtOH 96°
- Obsérvese que el preparado RC1-B (véase 3.2.2) (calentado hasta que comienza la ebullición y dejado enfriar) tiene unas cotas de precipitación acorde a 0,56 – 2,40 vols. EtOH 96°, por lo que $\Delta V = 1,84$ vols. Los preparados RC2-A- B-C-D tienen las cotas 0,66 – 2,50 vols. EtOH, por lo que $\Delta V = 1,84$ vols., con lo cual se deduce que prolongar 10 minutos la ebullición a 100°C (no parece que hiciera falta más) no cambia la dispersidad de pesos moleculares, pero desplaza la curva de distribución molecular hacia pesos moleculares más livianos.
- En vista de lo expuesto, las alícuotas RC2-A-B-C-D se reúnen y se reservan rotuladas “standard de referencia”.

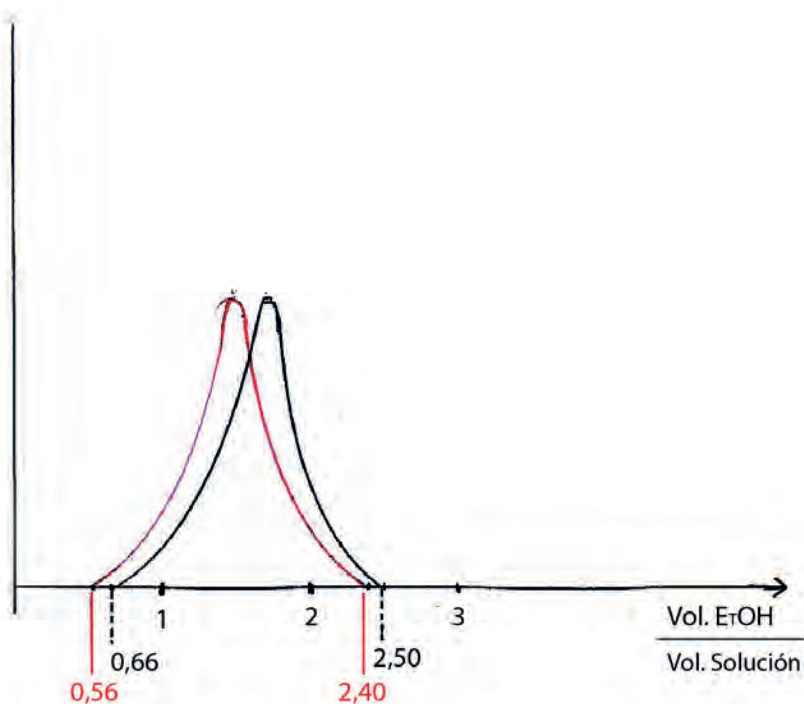


Figura N° 3.2: Ilustración didáctica de las curvas de distribución botenidas según las condiciones citadas en (3.2.2) u (3.2.2.1)

3.2.2.2) Cálculo de la salinidad final efectiva obtenida en las preparaciones (3.2.2) y (3.2.2.1) (16)

La acidez de la solución comercial de FeCl_3 es equivalente a 1,5g HCl/ 100g solución. Si la densidad $\rho = 1,45\text{g/cm}^3$, el volumen de estos 100g de solución será de 69,0ml, por lo que el tenor de HCl en g% ml será:

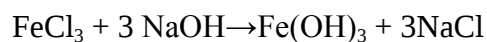
69,0 ml sol. ----- 1,50g HCl

100 ml sol. ----- x = 2,17g HCl

Vale decir:

100g sol. comercial de FeCl_3 contienen 1,5g HCl = 2,17g HCl/100 ml solución, y por tanto, los 3,9 ml de solución férrica aportarán 0,085g HCl que serán neutralizados por 0,093g NaOH generando 0,133g NaCl.

Pero también se consume NaOH en la formación de $\text{Fe}(\text{OH})_3$:



162,3 120

Con lo cual:

3,9ml de solución férrica que contienen 2,32g Fe^{+++} pasan a convertirse en $\text{Fe}(\text{OH})_3$ con 0,719g NaOH = 10,74g NaOH ; sumando los dos consumos de NaOH :

Neutralización ----- 0,093g NaOH

Pasaje a $\text{Fe}(\text{OH})_3$ ----- 1,719g NaOH

Total NaOH ----- 1,812g NaOH

Los cuales generarán una cantidad equivalente de NaCl = 2,65g

Estos 2,65g NaCl estequiométricos están contenidos en un volumen final de reacción de 70ml, y por tanto, en 1000ml habrá 37,86g NaCl = 0,65M NaCl .

Por lo tanto, de los 14,0 ml de NaOH 4M empleados en la preparación, 11,32ml se invierten en neutralizar la acidez clorhídrica y en la formación de $\text{Fe}(\text{OH})_3$. Si el total agregado fueron 14,0ml, entonces $14,0 - 11,32 = 2,68\text{ml}$ NaOH 4M se emplean en la formación del complejo y subida del pH a 12.

Sean permitidas algunas especulaciones adicionales respecto a este consumo de NaOH :

El sorbitol tiene un peso molecular de 182,17Da y posee 6 grupos $-\text{OH}$. En estas preparaciones, se está trabajando con una relación molar de 0,385 moles sorbitol/1 átomo gramo Fe ; se ha determinado previamente que en el proceso de complejación se emplean 2,68ml NaOH 4M = 0,429g NaOH = 0,0107 moles NaOH

Si la masa de sorbitol presente en las actuales condiciones es 0,9875g, esto es 0,0055 moles de sorbitol que expresan 0,033 moles $-\text{OH}$, y por tanto:

Si 0,0055 mol sorbitol ----- 0,0107 mol NaOH

1 mol sorbitol ----- X = 1,95 mol NaOH

Y por lo tanto:

1 mol sorbitol = 1,95 mol NaOH $\cong$ 2,0 mol NaOH con los que se deprotonan 2 mol $-\text{OH}$, adquiriendo aptitud para complejar el Fe^{+++} . Esto está en buen acuerdo con la bibliografía referenciada (3) en donde se observa (Figura 2 de referencia (3)) que 1 molécula del azúcar se une al Fe^{+++} comprometiendo 2 $-\text{OH}$. En el presente caso, es posible pensar que una molécula de sorbitol se una a 2 átomos de Fe . Esto es imposible de comprobar por el autor en sus actuales condiciones de trabajo.

3.2.2.3) Efecto de la salinidad sobre la síntesis total y sobre la etapa de condensación (17)

Se ha visto (3.2.2.2) que la concentración de NaCl generada en las preparaciones anteriores es 0,65M. La nucleación y condensación en esta salinidad “original” ya se ha estudiado. Se verá ahora el efecto de concentraciones mayores de NaCl solamente en la etapa de condensación y también sobre el proceso total de síntesis más condensación.

Efecto sobre la etapa de condensación: para tal fin se preparan 250ml del material acorde a la técnica detallada en 3.2.2 (muestra RC1-A), vale decir, sin calefacción final. De esta preparación se separan 2 alícuotas iguales de 100ml cada una, procediendo como sigue:

- **Condensación (100°C, 10 minutos) en el seno de NaCl 1,35M:** sobre 100ml de una alícuota se disuelven 4,1g NaCl. Si los 100ml eran 0,65M en NaCl, con la nueva adición se transforma en 1,35M. Se calefacciona a reflujo 100°C durante 10 minutos y se deja enfriar. Sea **RC9-A**.
- **Condensación en el seno de NaCl 2,85M:** sobre los 100ml de la otra alícuota se disuelven 12,9g NaCl, con lo cual la concentración final de NaCl es 2,85M. Se calefacciona a reflujo 10 minutos a 100°C y se deja enfriar. Sea **RC9-B**.

Efecto sobre la síntesis y condensación en el seno de NaCl 1,35M: se procede a preparar desde el inicio, complejo hierro-sorbitol en el seno de NaCl 1,35M: en 50 ml de agua se disuelven:

NaCl puro: 2,86g

Solución férrica comercial: 3,9ml = 0,79 g Fe

Solución comercial sorbitol 70%: 1,1ml = 0,99g sorbitol

NaOH 4,0M agregado bajo fuerte agitación: 14,0ml

El volumen final obtenido es de 70 ml, en los que se encuentran disueltos 2,86g adicionales de NaCl. Esto constituye una salinidad final de 1,35M, medio en el cual fue sintetizado el complejo. Se procede a condensar 10 minutos a 100°C (ebullición suave, reflujo) y se deja enfriar. Sea **RC9-C**

Síntesis y calefacción en el seno de NaCl 2,85M: en forma análoga al anterior, se procede sobre 50ml de agua que contienen disueltos 9,03g NaCl, adicionando el resto de los reactivos. El complejo resulta sintetizado en el seno de NaCl 2,85M. Se condensa 10 minutos a 100°C (reactor sellado) y se deja enfriar. Sea **RC9-D**.

Se procede a la titulación alcohólica de cada uno de los preparados, sobre alícuotas de 50ml de material. Sin embargo, falta comprobar cómo se comporta el denominado “*standard de referencia*” (véase 3.2.2.1) frente a la titulación alcohólica, en agregados correspondientes de NaCl, con objeto de ver corrimientos en los volúmenes de titulación (aparición de los puntos nube y final); de manera que sobre alícuotas del standard se agrega NaCl en cantidad suficiente para obtener concentraciones de NaCl 1,35 y 2,85M respectivamente (17). Se tabula:

Tabla N° 3.1: efecto de la salinidad de NaCl en las etapas de condensación y de síntesis más condensación

Preparado	Punto nube	Punto final	ΔV
RC9-A (condensado en NaCl 1,35M)	0,66 vols.	2,80 vols.	2,14 vols.
RC9-B (condensado en NaCl 2,85M)	0,66 vols.	2,80 vols.	2,14 vols.
RC9-C (sintetizado y condensado en NaCl 1,35M)	0,56 vols.	2,70 vols.	2,14 vols.
RC9-D (idem en el seno de NaCl 2,85M)	0,40 vols.	2,70 vols.	2,30 vols.
Standard 1,35M NaCl (post-condensación)	0,66 vols.	2,80 vols.	2,14 vols.
Standard 2,85M NaCl (post-condensación)	0,66 vols.	2,80 vols.	2,14 vols.
Standard tal cual	0,66 vols.	2,50 vols.	1,84 vols.

En base a lo expuesto, se tienen las siguientes observaciones:

- En el “standard”, la salinidad de NaCl agregada antes de la condensación (A y B) o después de la condensación presentan idéntico punto nube e intervalo de titulación. El NaCl no interfiere en el fenómeno de condensación en sí mismo.
- Por el contrario, la salinidad de NaCl interfiere fuertemente cuando la síntesis se hace en su presencia, y mayor es la acción generada conforme aumenta la molaridad de NaCl. Esto se expresa como corrimiento hacia altos pesos moleculares y aumento del ΔV , consistente con un aumento de la polidispersidad.
- La salinidad en el seno de la síntesis aumenta la hidrofobicidad e inestabiliza el coloide: los preparados A, B y C luego de la condensación son perfectamente límpidos a la lámpara a diluciones de 1mg Fe/ml. El producto C, al completar el agregado de NaOH 4,0M antes de la calefacción, es ligeramente turbio, pero luego de la calefacción se torna perfectamente límpido. En oposición, D (turbio antes de la calefacción) resulta muy mejorado por la calefacción pero sigue presentando opalescencia a la lámpara a dilución de 1mg Fe/ml.

- En el producto C (sintetizado en el seno de NaCl 1,35M) se observa corrimiento hacia altos pesos moleculares con integración de poblaciones de bajo peso molecular (corrimiento del punto final), y aún más pronunciado en este efecto es el producto D, sintetizado en el seno de NaCl 2,85M

En lo que sigue, para el significado de $p_n + 0,5\Delta V \cong f$ (M pico), véase (2.2). Si como se ha acordado, en todos los preparados se supone una distribución gaussiana (lo que no supone sea necesariamente cierto, por el contrario, es una licencia comprometida), entonces se pueden establecer algunos gráficos interesantes.

Tabla N° 3.2: Tabulación de datos experimentales (RC9-C, D y standard)

Muestra	M NaCl	Punto nube	Punto nube + $0,5\Delta V$
standard	0,65	0,66	1,55
C	1,35	0,56	1,63
D	2,85	0,40	1,55

En la figura siguiente, conforme a lo expuesto arriba, se asumirá que $p_n + 0,5\Delta V$ es representativo del peso molecular en el pico de la curva de distribución molecular, a la cual se la supone gaussiana.

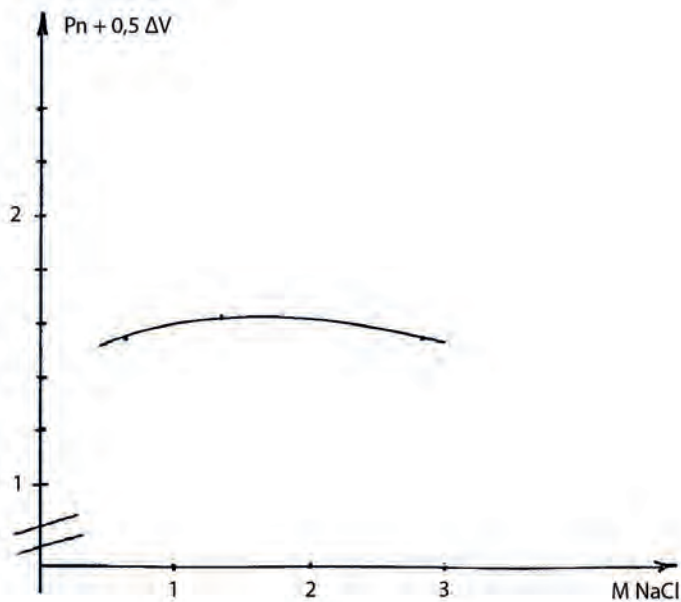


Figura N° 3.3: Representación de $P_n + 0,5 \Delta V = F(M_{\text{pico}}) = \theta(M \text{ NaCl})$

La representación del punto nube (Schulz) en función de la molaridad de NaCl marca claramente el aumento de la población de altos pesos moleculares-

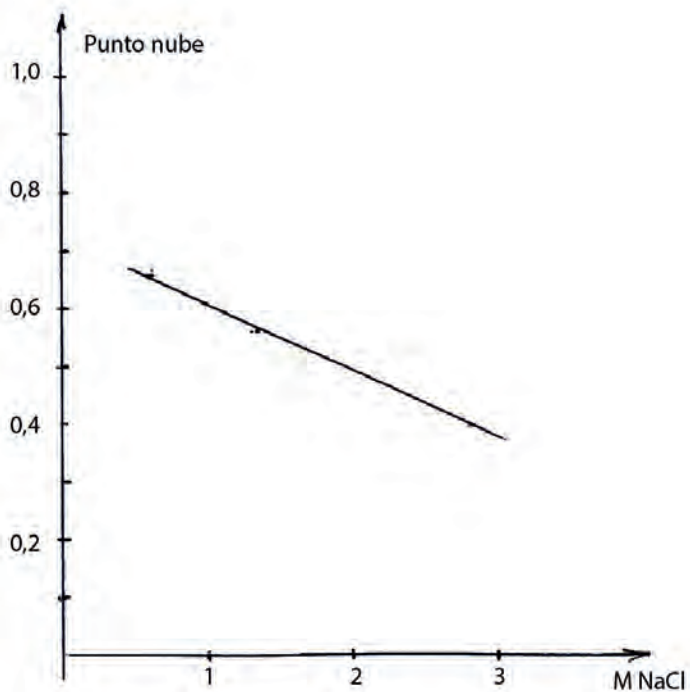


Figura N° 3.4: Punto nube en función de $M \text{ NaCl}$ presente desde el inicio de la síntesis

3.2.2.4) Determinación de la mínima relación molar sorbitol/Fe para la síntesis y comparación con otras preparaciones publicadas (18) (19)

Se trata de determinar cuál es la mínima relación molar sorbitol/Fe para que se produzca la constitución del complejo en las condiciones en las que se viene trabajando, tomando, conforme a lo ya expuesto, el producto preparado según (8) como “standard” (0,384 mol sorbitol/mol Fe)

A) Relación molar sorbitol/Fe: 0,293

En 50 ml de agua se disuelven:

Solución férrica comercial: 3,9ml = 0,79g Fe = 0,0142 átomo gramo de Fe

Solución comercial sorbitol: 0,83ml = 0,747g sorbitol = 0,0041 moles sorbitol

Solución NaOH 4,0M: 14,0ml

Con objeto de igualar las condiciones de trabajo, se afora a 70ml con agua. La relación molar sorbitol/Fe obtenida es 0,293. Se observa que el precipitado férrico no se disuelve totalmente, pero se solubiliza a totalidad por calefacción a 100°C durante 30 minutos.

B) Relación molar sorbitol/Fe: 0,191 : se procede en idéntica forma que en [A], pero adicionando 0,55 ml de solución comercial de sorbitol, esto es 0,495g = 0,0027 moles sorbitol con lo que la relación molar sorbitol/Fe : 0,191. Nuevamente se verifica que el precipitado férrico no se disuelve a totalidad, pero se disuelve completamente por calefacción a 100°C durante 30 minutos.

C) Relación molar sorbitol/Fe: 0,097: se procede tal cual se indicó en [A] y en [B], pero con la adición de solución comercial de sorbitol: 0,28ml (esto es, 0,252g o 0,0014 moles sorbitol) con lo cual se logra una relación molar sorbitol/ Fe: 0,097. Se observa que el precipitado férrico permanece insoluble y no se solubiliza aún por calefacción a 100°C durante 30 minutos. De manera que, para todo fin práctico, la menor relación molar posible para la formación del complejo es sorbitol/Fe: 0,19.

Se procede a titular cada una de las muestras con etanol 96°, sobre 20ml de cada una de ellas. Obsérvese que (1) opera a una relación molar sorbitol/Fe igual al doble de la relación mínima, que ha demostrado ser 0,191 (muestra [B]).

Tabla 3.3: Tabulación de los resultados obtenidos

Muestra	Punto nube	Punto final	ΔV	γ (Schulz)	Sorbitol/Fe
Standard	0,66 vols.	2,5 vols.	1,84	0,398	0,384
A	0,60 vols.	2,0 vols.	1,40	0,375	0,293
B	0,38 vols.	1,8 vols.	1,42	0,275	0,191

La representación gráfica de $\gamma = f$ (relación molar sorbitol/Fe) se expone en la Figura N° 3.5.

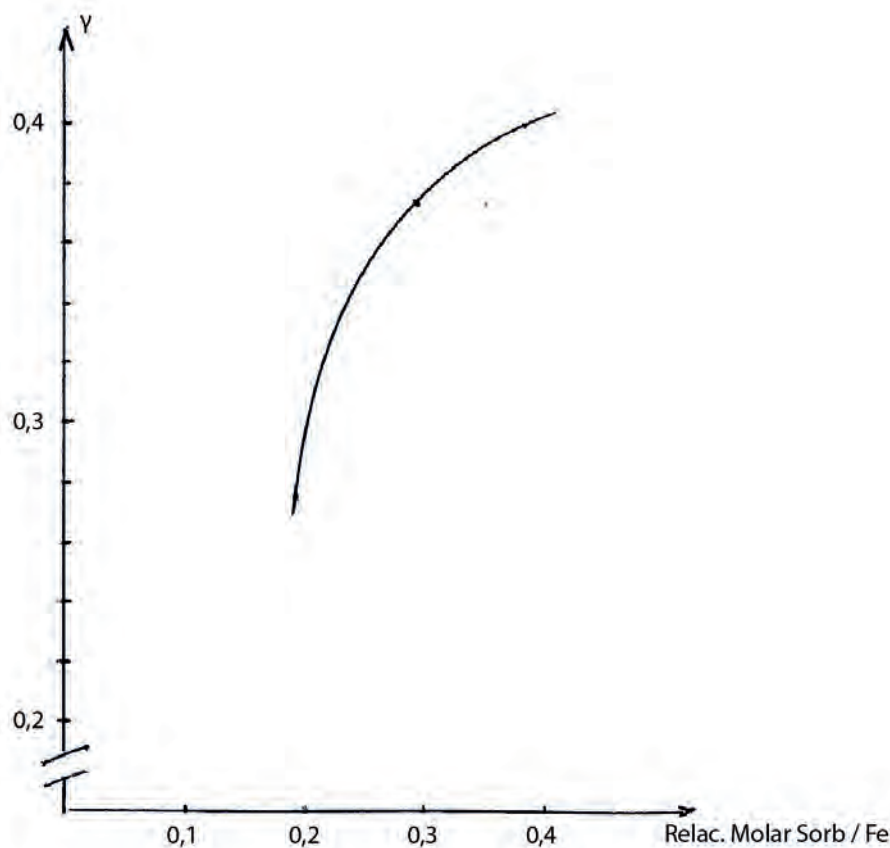


Figura N° 3.5: Representación de $\gamma = F$ (relac. molar Sorb / Fe)

Lo expuesto autoriza las siguientes conclusiones, a saber:

- La menor relación molar sorbitol/Fe en las condiciones de trabajo que permiten la formación del complejo es 0,191; obsérvese que Díaz (1) opera a una relación molar 0,384, igual al doble de la relación mínima.
- El ΔV de titulación alcohólica (la cual es consistente con la polidispersidad Q) desciende abruptamente por debajo de las relaciones molares del “standard”, esto es, 0,384, para hacerse de inmediato aceptablemente constante.
- Esto significa una reducción de la polidispersidad del complejo muy sustancial, de $\Delta V = 1,84$ a 1,40, por lo que se ha obtenido una reducción del Q del 25% con sólo disminuir la relación molar de los reactivos (esta reducción es uno de los objetivos propuestos en el presente estudio químico).
- Se observa además un corrimiento hacia altos pesos moleculares en los productos menos dispersos (A y B), a juzgar por los puntos nube, los cuales descienden con el descenso de la relación molar.

- La mejor representación gráfica se obtiene de $\gamma = f(\text{sorbitol/Fe})$; las gráficas de $\gamma = f(\log \text{sorbitol/Fe})$ o de $\gamma = f(1/\text{sorbitol:Fe})$ tampoco son lineales y no aportan nada significativa.

Tal como consta en las referencias bibliográficas, se encuentran publicadas otras preparaciones de este complejo (3) (4). Tonkovic et al. (3) operan con una relación molar sorbitol/Fe = 10/1, lo cual constituye enorme exceso de sorbitol. Dado que Tonkovic (3) no especifica los volúmenes de la preparación (?), se procede así:

En las preparaciones según (1), de 200 ml, se emplean 15,4ml solución férrica comercial (3,14g Fe; 0,0565 mol Fe) por lo que para disponer 10 moles sorbitol/mol Fe, se deben agregar 0,565 moles sorbitol (102,93g contenidos en 114,3ml solución comercial de sorbitol). Por ello, en vaso de precipitado que contiene 200ml de agua se disponen 15,4ml de solución comercial férrica y 114,3ml de solución comercial de sorbitol. Se agrega bajo fuerte agitación, NaOH 4,0M en cantidad suficiente para lograr pH 9 tal como se indica en (3), para lo cual se emplean 58,0ml NaOH 4,0M. El precipitado aún sin disolver, completa su disolución por agitación. La solución presenta un color rojo amarillento, distinto al de los preparados obtenidos según (1). Obsérvese que Tonkovic (3) no procede a la calefacción del coloide, por lo cual el preparado se divide en dos porciones, sean A1 y A2; A1 se abandona tal cual y A2 se condensa 10 minutos a 100°C en reactor sellado. Se procede a la titulación alcohólica de A1 (verdadera preparación acorde a (3)) y de A2, obteniéndose en ambos casos un punto nube de 1,05 vols. y un punto final de 2,64 vols., con un $\Delta V = 1,60$ vols. (sin distinción entre ambas). En las dos muestras se observa que frente al agregado de alcohol y pasado el punto nube, el complejo precipita bajo forma de un aceite que se adhiere fuertemente al fondo del recipiente. En el final, quedan 3 fases: la citada de color marrón amarillento, otra de color amarillo y un sobrenadante de color mostaza, frente a lo cual caben 2 opciones: el complejo es inestable y se descompone por precipitación, o bien está constituido por más de una especie química, tal como bien lo declara Tonkovic en su publicación (3).

Por otra parte, Nagy et al. (4), utiliza una relación molar de 3,2 moles sorbitol/mol Fe, ligeramente inferior a las empleadas en (1). Esta relación molar se obtiene así: en 200ml de agua se disuelven 15,4ml de solución férrica comercial (0,0565 moles Fe) y 36,4ml de solución sorbitol 70% (0,18 moles sorbitol). Se agregan 56,0ml de NaOH 4,0M con lo cual se alcanza un pH = 11, lográndose la solubilización total del precipitado de Fe(OH)_3 . Obsérvese que según (4), no se condensa el coloide por calefacción, de modo que, a los efectos de comparación, la preparación se divide en 2 alícuotas, sean B1 y B2. B1 se condensa por calefacción a 100°C durante 10 minutos en reactor sellado; B2 no se calienta y se deja tal cual (verdadera preparación según (4)). La titulación de B1 indica un punto nube de 1,6 vols., pero el punto final no se puede determinar, pues si bien la gran mayoría del complejo precipita a los 3,80 vols. EtOH 96°, continúa precipitando más allá de los 4,5 vols. en forma mínima, por lo que no se puede determinar el ΔV ; B2 repite la misma conducta anterior.

El resumen de las observaciones es como sigue.

- Enorme dispersión de pesos moleculares en los productos *B1* y *B2* (Nagy et al.) en comparación con lo obtenido por Tonkovic (gran exceso molar de sorbitol).
- Las muestras obtenidas según Tonkovic presentan un $\Delta V = 1,60$ vols. versus 1,84 obtenido según Díaz (1).
- El producto obtenido según (1) es el de mayor peso molecular; operando en gran exceso de sorbitol, el peso molecular se reduce y también decrece el coeficiente de polidispersidad Q.
- A las relaciones molares utilizadas por Nagy et al. (4) se obtienen productos de menor peso molecular aún, pero con poblaciones de partículas fuertemente polidispersas.
- Obsérvese la importancia que tienen las condiciones de reacción en las citadas preparaciones según (1) (2) (4), a saber.
 - pH 12 (1); pH 9 (3); pH 11 (4).
 - Empleo o desestimación de las reacciones de condensación.
 - Cambio en las relaciones molares de sorbitol/Fe.
 - Modos de obtención imprecisamente detallados en (3) y (4).

3.2.3) Complejo Fe-sorbitol; estudio de las preparaciones en el seno de soluciones hidroorgánicas.

3.2.3.1) Síntesis en medio hidroetanólico y condensación (20)

A) Síntesis en el seno de etanol 3,5M

15 ml de EtOH 96° se diluyen con agua en csp lograr 50ml de solución; se procede a agregar:

Solución comercial FeCl_3 : 3,9ml (0,79g Fe)

Solución comercial sorbitol: 1,1ml (0,99g sorbitol)

NaOH 4,0M: 14,0ml

Luego de la adición del álcali se observa que el precipitado de $\text{Fe}(\text{OH})_3$ no se disuelve totalmente, pero se logra disolución total por reposo 24 horas, dando la solución rojo oscura característica, sin efecto Tyndall ni aún por dilución a 1mg Fe/ml. El volumen final de solución es de 70ml, con lo cual la concentración real de etanol es 3,53M. Sea este preparado, rotulado [A]. Para efectuar la titulación etanólica del material, se debe tener en cuenta que los puntos nube y final de la titulación deben ser corregidos, pues el agregado de alcohol titulante se hace sobre un medio líquido que ya contiene etanol. Por tanto, se debe proceder a la corrección de los puntos nube y final. La titulación alcohólica de esta denominada solución [A] se describirá en detalle, de manera que opere a título de ejemplo del método de corrección:

Se practica la titulación alcohólica sobre 25ml de [A], los cuales tienen en su composición, etanol (3,5M).

El punto nube tal cual es de 6,2ml de etanol (0,25 vols.).

El punto final tal cual es de 40,1ml de etanol (1,60 vols.)

Entonces:

En los 70 ml de solución [A] hay presentes 15ml de etanol 96°, por lo que en los 25ml tomados para la titulación habrá 5,36ml EtOH 96° + 19,6ml de seno acuoso; a los fines de la titulación, es como si se hubiera partido de 19,6ml de seno acuoso.

En el punto nube se adicionaron 6,2ml de etanol 96°, por lo que $5,36 + 6,2 = 11,6$ ml EtOH 96°.

Por lo tanto, el punto nube corregido se obtiene a los $11,6/19,6 = 0,59$ vols. EtOH 96°.

De la misma forma, el punto final corregido se obtiene según $5,36 + 40,1 = 45,5$ ml EtOH 96° agregados a 19,6ml de seno acuoso, o lo que es lo mismo, $45,5/19,6 = 2,31$ vols. EtOH 96°, y $\Delta V_C = 2,31 - 0,59 = 1,72$ vols. EtOH 96° (en donde ΔV_C es la diferencia entre ambos volúmenes corregidos).

Se procede entonces a la calefacción de [A], a 100°C durante 10 minutos en reactor sellado. Se enfría y se rotula [A1]. Sobre una alícuota de 25ml se titula con etanol 96°, logrando los siguientes valores:

Punto nube tal cual: 8ml (0,32 vols.)

Punto final tal cual: 51ml (2,0 vols.)

A lo que corresponde:

Punto nube corregido: 13,4ml = 0,68 vols.

Punto final corregido: 56,36ml = 2,88 vols.

$\Delta V_C = 2,88 - 0,68 = 2,20$ vols.

Obsérvese que por efecto de la calefacción existe un corrimiento hacia pesos moleculares menores, a la vez que aumenta notablemente la polidispersidad del preparado.

B) Preparación en el seno de etanol 5,9M:

25ml de EtOH se diluyen a 50ml con agua; sobre este volumen se adicionan los reactivos tal como fue detallado en [A]. Gran parte del precipitado de $\text{Fe}(\text{OH})_3$ no se disuelve, precipitando como suspensión gruesa, insoluble luego de las 36 horas de reposo. El volumen final obtenido es de 70ml, los cuales contienen 25ml de etanol 96° (5,9M). Esta solución se rotula [B]. Una alícuota de [B] se calienta 30 minutos a 100°C en reactor sellado y se enfría; se rotula [BR1].

Notablemente se observa total solubilización del precipitado de $\text{Fe}(\text{OH})_3$ dando la característica solución rojo oscura, perfectamente límpida a la lámpara, aún por dilución a 1mg Fe/ml.

Se procede a la titulación alcohólica del preparado sobre una alícuota de 20ml, que contienen por tanto 7,14ml de etanol 96°.

Punto nube tal cual: 7,5ml = 0,30 vols.

Punto final tal cual: 56ml = 2,24 vols.

Se procede a calcular los puntos corregidos tal como se ejemplificó:

Punto nube corregido (p_{nc}): 1,03 vols

Punto final corregido (pf_c): 4,05 vols

$\Delta V_c : 4,05 - 1,03 = 3,0$ vols.

Otra alícuota del preparado [B] se calefacciona 30 minutos a 120°C en reactor sellado, sea rotulada [BR2].

Los resultados son exactamente los mismos que los obtenidos en [BR1], esto es, 1,03 y 4,05 vols. respectivamente, demostrándose que la calefacción a 100°C y 120°C no muestra diferencias en la titulación alcohólica. La experiencia se repite escrupulosamente a los fines de confirmación, arrojando los mismos idénticos resultados.

Obsérvese la anómala dispersión que presentan los productos [B] con un $\Delta V = 3,0$ (datos confirmados tanto a 100°C como a 120°C).

C) Preparación en el seno de etanol 7,0M

30ml de etanol 96° se aforan con agua a 50ml de solución, y sobre este volumen se adicionan idénticas cantidades de los reactivos especificados en A y en B; se obtiene un magma líquido de $Fe(OH)_3$ (pH 12) cuyo volumen medido es de 70ml, y por tanto la concentración de CH_3CH_2OH en estos 70ml es 7,0M. Sea este material rotulado [C], el cual se divide en dos alícuotas iguales, sean [C1] y [C2].

C1 se calienta 30 minutos a 100°C en reactor sellado y se enfría. Se observa notable disolución del precipitado, pero persiste una importante presencia de turbidez, perfectamente visible sin necesidad de exposición a la lámpara.

La alícuota C2 se calienta 30 minutos a 120°C en reactor sellado, lográndose, ahora sí, solubilización total dando la característica solución rojo oscuro, límpida a la lámpara aún por dilución.

Se procede a la titulación alcohólica sobre 20ml de C2:

Punto nube tal cual: 5,0ml

Punto final tal cual: 24,0ml

Punto nube corregido: 13,6ml = 1,19 vols.

Punto final corregido. 32,6ml = 2,86 vols.

$\Delta V_c = 2,86 - 1,19 = 1,67$ vols.

Nótese que se ha logrado un producto menos disperso que el denominado “standard de referencia” (1,67 vols. versus 1,84 vols. de “referencia”).

Ahora bien, como ya se ha detallado (véase 2.1), asumiendo una curva de distribución molecular de tipo gaussiano, el peso molecular en el máximo de la curva estará indirectamente representado por el volumen de EtOH 96° agregado desde el comienzo de la titulación hasta la mitad de la mitad del intervalo de titulación. Si el intervalo de titulación es ΔV , entonces $\Delta V = p_f - p_n$ y por tanto $0,5\Delta V + p_n$ corresponde al valor del hipotético máximo de la curva gaussiana aceptada por definición. Por tanto, si tal máximo lo asignamos al “peso molecular en el pico”, el valor $p_n + 0,5\Delta V \cong M_w \cong f(EtOH)$.

Tabla N° 3.4: Tabulación de los resultados experimentales

Ensayo	p_n	p_f	ΔV	$0,5\Delta V$	$P_n + 0,5\Delta V$	[EtOH]
Std. Ref. θ	0,66	2,5	1,84	0,92	1,58 (θ)	0
A	0,59	2,31	1,72	0,86	1,45 (no θ)	3,5
A1	0,68	2,88	2,20	1,10	1,78 (θ)	3,5
B	1,03	4,05	3,0	1,50	2,52 (θ)	5,9
C2	1,19	2,86	1,67	0,83	2,02 (θ)	7,0
Std. Ref. sin calentar	0,56	1,96	1,40	0,70	1,26 (no θ)	0

En donde θ significa “calentado”.

En base a lo expuesto, se grafica $p_n + 0,5\Delta V = f([EtOH])$

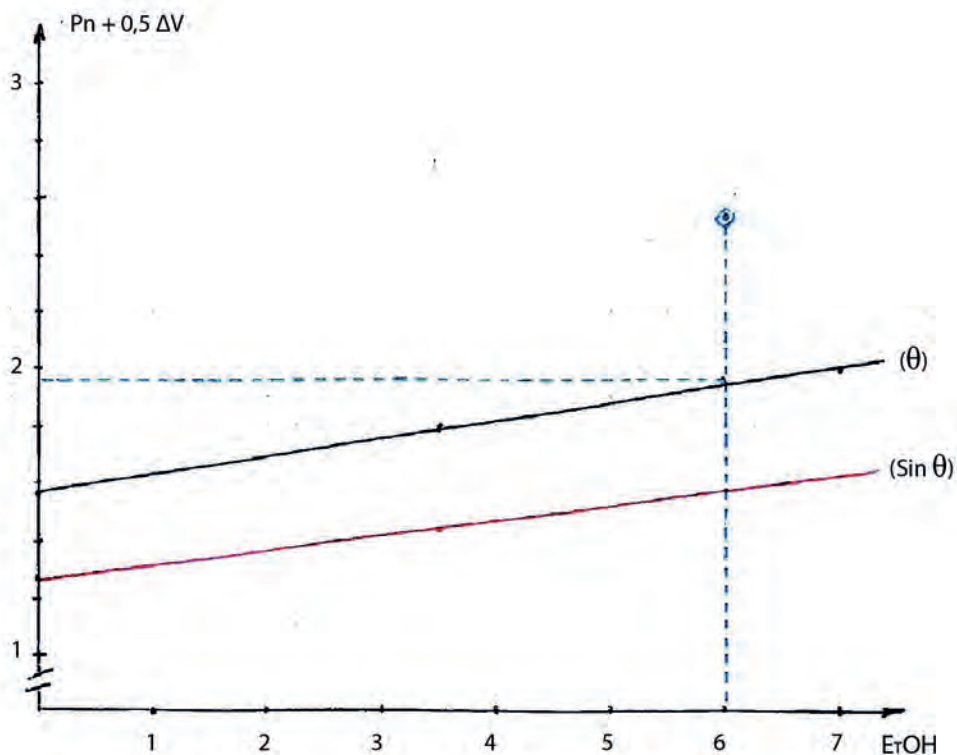


Figura N° 3.6: $[Pn + 0,5 \Delta V]$ en función de la concentración molar de etanol en el medio de reacción

3.2.3.2) Síntesis y condensación en medio hidrometanólico (21) (22)

Se explora el proceso sintético del complejo hierro-sorbitol en el seno de metanol acuoso, siguiendo los criterios establecidos en (3.2.3.1). Se debe hacer notar que las titulaciones con solvente precipitante deben hacerse con metanol y no con etanol, y por tanto, como primer punto, se debe titular el “standard de referencia” con metanol; de la misma manera, cuando corresponda, se establecerán los puntos nube y final corregidos, tal como se hizo en los trabajos con etanol.

La titulación de la preparación “standard de referencia” (1) se efectúa con metanol sobre un volumen de 20ml de producto:

Punto nube: 20ml: 1,0 vols. CH_3OH (abreviado MeOH)

Punto final: 52,5ml: 2,62 vols. MeOH

ΔV : 1,62 vols. MeOH

Se recuerda que la misma titulación del “standard” efectuada con etanol presentaba los siguientes datos:

Punto nube: 0,66 vols. EtOH

Punto final: 2,50 vols. EtOH

ΔV : 1,84 vols. EtOH

A) Preparación a una concentración de metanol 3,5M

10 ml de metanol se aforan a 50ml de solución con agua y sobre esta solución se adiciona, como es habitual, 3,9ml de solución férrica comercial (0,79g Fe), 1,1ml de solución comercial de sorbitol (0,99g sorbitol) y 14,0ml solución NaOH 4,0M. Luego de la adición del álcali, el precipitado formado se encuentra al borde de la disolución total, lo que se logra por reposo de 2 horas dando la solución rojo oscura característica; no obstante, la dilución con agua a 1mg Fe/ml presenta turbiedad frente a la lámpara. Un volumen de 35ml de producto se condensa por calefacción a 100°C en reactor sellado durante 30 minutos y se enfría, dando una dilución con agua a 1mg Fe/ml perfectamente brillante. Se procede a titular con metanol sobre un volumen de 20ml.

Punto nube tal cual: 16,7ml MeOH = 0,84 vols.

Punto final tal cual: 40,0ml MeOH = 2,0 vols.

Punto nube corregido: 1,14 vols. MeOH

Punto final corregido: 2,50 vols. MeOH

$\Delta V_c = 1,36$ vols. MeOH

B) Ensayo en metanol acuoso 5M

14,0 ml metanol se aforan a 50 ml con agua y sobre esta solución se dispensan los reactivos tal cual se procedió en **A**; el material obtenido se calefacciona 30 minutos a 100°C en reactor sellado y se enfría. El producto (70ml) brinda una dilución con agua a 1mg Fe/ml perfectamente brillante y una titulación metanólica (sobre 20ml) que arroja los siguientes datos:

Punto nube tal cual: 17,0 ml MeOH

Punto nube final tal cual: 40,0ml MeOH

Punto nube corregido: 21,0ml = 1,05 vols.

Punto final corregido: 44,0ml = 2,20 vols.

$\Delta V_c : 2,20 - 1,05 = 1,15$ vols.

Se hace notar que si bien el valor del punto nube es correcto, el punto final determinado es el de precipitación de la mayor parte del complejo, dado que queda mucho complejo en solución que no precipita aún en gran exceso de metanol. Por tanto, este valor de $\Delta V_c = 1,15$ no comprende todo el material disuelto y por ello no es representativo de la polidispersidad del preparado, la cual, en rigor, es muy grande. Por otra parte, parecen existir dos tipos distintos de poblaciones de partículas, una de ellas precipitable por metanol, y la otra, de menores pesos moleculares, soluble a altas concentraciones del solvente.

C) Ensayo a una concentración final de metanol 6,0M

17,0ml de metanol se aforan a 50ml de solución con agua, y sobre esta solución se procede a agregar idénticos reactivos y cantidades tal como se viene detallando en los ensayos anteriores. El volumen final, medido con probeta, es de 70ml, por lo que la concentración de metanol es 6,0M. Completada la adición del álcali, el precipitado férrico se disuelve lentamente en el plazo de 5 horas. Una alícuota, sin esperar a la disolución total, se calienta en reactor sellado 30 minutos a 100°C.; se enfría y se observa. El material rinde una dilución en agua (1mg Fe/ml) perfectamente límpida y brillante, y la titulación metanólica (efectuada sobre 20ml del material) arroja los siguientes resultados:

Punto nube tal cual: 12,2 ml metanol

Punto nube corregido: 17,0ml MeOH = 0,85 vols.

Punto final tal cual: 30,0ml MeOH

Punto final corregido. 34,86ml MeOH = 1,74 vols.

ΔV corregido: 0,89 vols.

Obsérvese que los valores de ΔV_C obtenidos son, aparentemente, mucho menos dispersos que el “standard”, sin verificarse la existencia de dos poblaciones de partículas diferentes en su comportamiento frente al agregado de metanol, tal como en el ensayo anterior.

D) Ensayo a una concentración final de metanol 7,0M

20ml de metanol se aforan a 50ml de solución con agua y se procede a agregar idénticos reactivos y cantidades tal como se viene detallando en los ensayos anteriores. Como antes, el precipitado férrico permanece insoluble en parte, pero logra solubilización total en el plazo de 5 horas (aunque con cierta turbiedad frente a la lámpara). El volumen final de reacción son 70ml, por lo que la concentración de metanol es 7M; 35ml de este material se calefaccionan 30 minutos a 100°C en reactor sellado y se enfría. El producto obtenido brida una solución perfectamente límpida frente al ensayo a la lámpara. Se efectúa la titulación metanólica sobre 20ml del producto calentado:

Punto nube tal cual: 11,0ml MeOH = 0,55 vols.

Punto final tal cual: 30,0ml MeOH = 1,50 vols.

Punto nube corregido: 0,84 vols.

Punto final corregido: 1,79 vols.

ΔV_C : 0,95 vols.

Se hace notar que en el presente caso, valen las mismas observaciones resaltadas en [B], fenómeno que no sucedió en el ensayo [C].

E) Ensayo a una concentración de metanol 10,6M

30ml de metanol se aforan con agua a 50ml de solución y sobre la misma se procede como ya se describió. El precipitado férrico obtenido queda en suspensión y no presenta solubilización tardía, por lo menos hasta las 36 horas de reposo. Se condensa como se describió. La solución calentada presenta un aspecto iridiscente frente a la lámpara, lo cual impide efectuar el punto nube y tal iridiscencia sedosa cambia su aspecto tornasolado según se agite el producto a la luz de la lámpara. Si bien luego de la calefacción, el sistema se presentaba homogéneo frente al ensayo de la gota sobre papel de filtro, por reposo coagula finamente en el plazo de 5-8 días; la dilución a 1mg Fe/ml, en cambio, es perfectamente límpida frente a la lámpara.

F) Preparación en el seno de metanol 14,1M

40ml de metanol se aforan a 50ml de solución con agua, procediendo tal como se viene detallando. Se produce un magma férrico viscoso totalmente insoluble más allá de las 36 horas de reposo. Luego de la condensación no se produce solubilización total del precipitado, aunque sobrenada una solución rojiza característica. A esta concentración de metanol 14M, se está en el límite de formación del complejo.

G) Preparación en el seno de metanol 17,6M

Sobre 50ml de metanol puro se dispensan las cantidades citadas de los reactivos detallados. El precipitado férrico genera un magma fluido en el seno hidroorgánico. El material se condensa como antes: no se verifica disolución del precipitado, pero el mismo pierde su aspecto flocular transformándose en un producto finamente particulado, oscuro y pesado, con aspecto de ser ligeramente cristalino. Una alícuota separada antes de la calefacción no presenta disolución alguna, por lo menos hasta las 36 horas de preparación; tampoco cambia el aspecto del magma férrico.

3.2.3.3) Conclusiones sobre los resultados obtenidos en las síntesis en medio hidroorgánico

A) En medio hidroetanólico:

- Se ha ensayado la síntesis del complejo hierro-sorbitol en las condiciones detalladas en (1), con objeto de mantener constancia de concentraciones en seno hidroalcohólico entre 0 y 7M de etanol en agua. La reacción de condensación se hizo durante 30 minutos a dos temperaturas distintas, 100 y 120°C; se comporta de tal forma que la concentración máxima de etanol parece ser 7M, por arriba de la cual el precipitado férrico no alcanza a disolverse, ni siquiera por calefacción a 120°C.
- Admitida como fue una distribución gaussiana de pesos moleculares, el volumen total de alcohol añadido hasta el punto nube corregido más $0,5\Delta V$ marcaría el peso molecular en el máximo de la curva de distribución, y acepta perfecta linealidad con el incremento de la molaridad de etanol.
- Esto equivale a predecir un descenso lineal del peso molecular (en el máximo de la curva) conforme aumenta la molaridad de etanol.
- En senos hidroetanólicos en donde el precipitado férrico no se solubiliza totalmente, la calefacción a 100°C y/o 120°C lo disuelve perfectamente en forma estable, teniendo como límite una concentración 7M de etanol, más allá de la cual no se disuelve a totalidad en las condiciones detalladas.
- En el caso de [B] se registra una fuerte anomalía que se expresa por un ΔV (asimilado a la polidispersidad) de valor 3 y que además, tiene un punto nube corregido de 1,03 volúmenes. Obsérvese que en la Figura N° 3.6, el punto correspondiente en $p_n + 0,5\Delta V = 2,53$, marcado en dicha figura como (*). Para alinearse con la curva — (calentados), $p_n + 0,5\Delta V$ debería tener el valor 1,95: este valor marcaría la posición del máximo, que por tanto no pertenece a una distribución gaussiana sino “recostada” sobre los altos pesos moleculares.

- El autor no conoce el origen de esta anomalía (ni tampoco este efecto está citado en bibliografía) a una concentración 6M de etanol, cuando lo mismo no se produce a molaridades anteriores o posteriores.

B) En medio hidrometanólico

- A los fines de claridad, se registran los datos recogidos en las experiencias conducidas en senos hidroetanólicos y hidrometanólicos.

Tabla N° 3.4: Resultados obtenidos en (3.2.3.1) y (3.2.3.2)

Ensayo	[EtOH]	Pn _c (EtOH titulante)	Pf _c (EtOH titulante)	ΔV _c (EtOH titulante)
standard	0	0,66	2,50	1,84
3.2.3.1.A	3,5	0,68	2,88	2,20
3.2.3.1.B	5,9 $\cong$ 6,0	1,03	4,05	3,0
3.2.3.1.C	7	1,19	2,86	1,67
Ensayo	[MeOH]	Pn _c (MeOH titulante)	Pf _c (MeOH titulante)	ΔV _c (MeOH titulante)
standard	0	1	2,62	1,62
3.2.3.2.A	3,5	1,14	2,50	1,36
3.2.3.2.B	5,0	1,05	2,20	1,15
3.2.3.2.C	6,0	0,85	1,74	0,89
3.2.3.2.C	7,1	0,84	1,79	0,95

- La reacción en el seno de metanol acuoso parece sumamente compleja, por lo menos, más que en el seno hidroetanólico.
- De acuerdo a los datos tabulados en la Tabla N° 3.4, la muestra de menor ΔV_C (el cual se ha asimilado a la polidispersidad Q) es la 3.2.3.2.C obtenida en el seno de metanol 6M, mostrando un descenso de la polidispersidad muy importante respecto del “standard” (0,98 versus 1,62 (55% del valor del standard)).
- Obsérvese a continuación la Figura N° 3.7

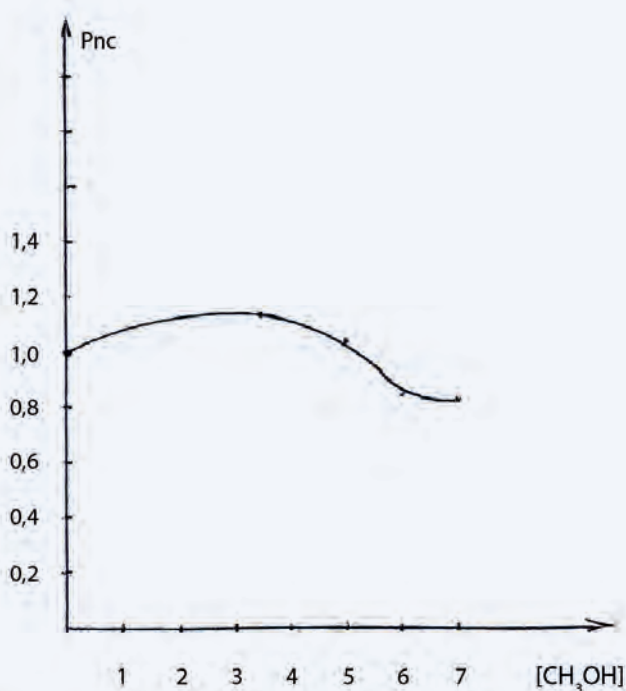


Figura N° 3.7: Puntos nube corregidas versus molaridad de CH_3OH

- Esto implica la formación de estructuras de menor peso molecular hasta una concentración de MeOH 3,5M, a partir de la cual aumenta la población de altos pesos moleculares (a menor valor de punto nube corresponde un mayor valor de peso molecular).
- A una concentración 6M de metanol, se verifica la obtención de un complejo muy poco disperso y de alto peso molecular, y a partir de una concentración 7M de este solvente, aparece una población de complejos de bajo peso molecular totalmente solubles en exceso de metanol, de manera que no puede determinarse el punto final de la titulación. Esto no se verificaba en el seno de etanol acuoso y constituye una gran diferencia, marcando la existencia de una reacción compleja que genera complejos sumamente dispersos.
- En la experiencia 3.2.3.2.E (MeOH 10,6M), la aparición del fenómeno de iridiscencia es sorprendente, y puede especularse que se trate de una especie de core metálico diferente, e inestable, que termina coagulando luego de los 5 días.

- Obsérvese lo que sucede cuando se representa ΔV_c (asimilado a la polidispersidad Q) como función de la concentración molar de metanol en agua.

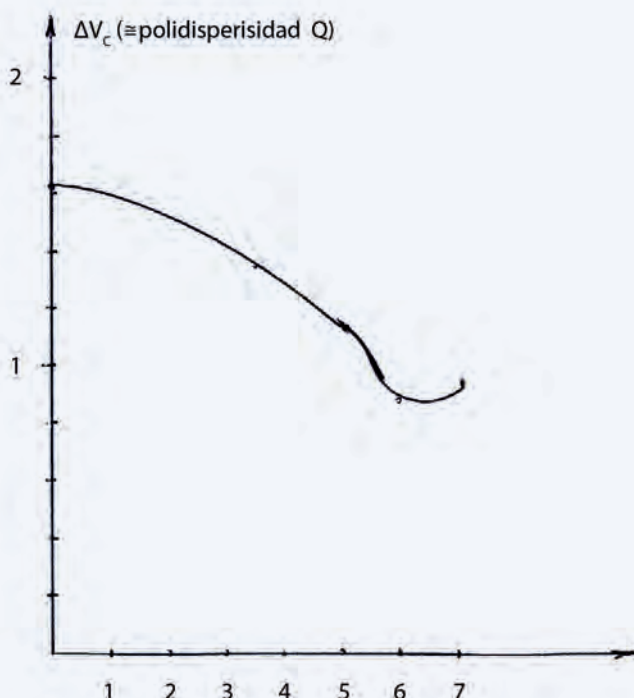


Figura N° 3.8: ΔV_c (~polidispersidad) versus $[CH_3OH]$

En la figura anterior se expresa claramente la citada anomalía que sucede en MeOH 6M, correspondiente a la preparación (3.2.3.2.C) menos dispersa y de mayor peso molecular, como ya se puntualizó.

- Si en la Figura N° 3.8 se introducen los valores de ΔV_c obtenidos en medio hidroetanólico, la coincidencia de anomalías es sorprendente, pues precisamente en MeOH 6M el producto hidrometanólico obtenido es el menos disperso, mientras que el producto hidroetanólico obtenido en el seno de EtOH 6M es el más polidisperso (mayor valor de ΔV_c). Es decir, ambas irregularidades, inversas entre sí, se verifican a una concentración 6M del solvente, sea éste metanol o etanol. Esto queda expresado claramente en la Figura N° 3.9.

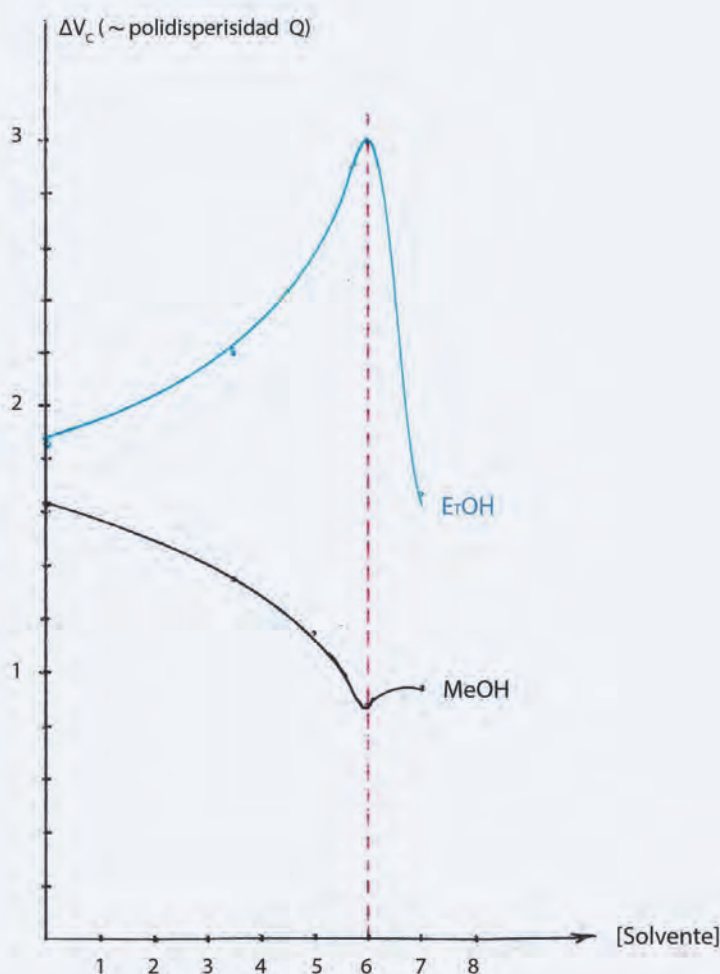


Figura N° 3.9: Representación de las anomalías opuestas entre sí, a la misma molaridad de solvente alcohólico

3.2.4) Posible aditividad de los efectos de operar con mínima relación molar sorbitol/hierro y síntesis en solución hidrometanólica (23)

Se trata de determinar si existe aditividad entre los efectos observados de reducción de la polidispersidad por síntesis en el seno de MeOH 6M operando a la mínima relación molar sorbitol/Fe (véase 3.2.3.2 y 3.2.2.4):

17,0ml de metanol se aforan a 50ml con agua y sobre esta solución se dosifica:

Solución comercial de FeCl_3 : 3,9ml = 0,79g Fe = 0,0142 at. gramo Fe

Solución comercial sorbitol: 0,55ml = 0,495g = 0,0027 mol sorbitol

NaOH 4M: 14,0ml

Se afora el material a 70ml con agua para respetar condiciones de trabajo. Se observa que a la adición del NaOH se produce intensa formación del magma férrico que por agitación intermitente durante 20 minutos se disuelve parcialmente. Distintas alícuotas calentadas 30 minutos a 100°C y 120°C (reactor sellado), arrojan un material absolutamente turbio y precipitado, totalmente insoluble. De tal forma, se obtienen las siguientes conclusiones:

- El metanol es inestabilizante del complejo, y su presencia impide la formación del mismo cuando se opera a la mínima relación molar sorbitol/Fe.
- Lo que se intentó comprobar no ocurre: no hay aditividad en los descensos de los coeficientes de polidispersidad. O bien se opera en metanol 6M en la relación molar “standard”, o se trabaja con la mínima relación molar (0191) en medio acuoso, teniendo en cuenta que esta última opción conduce a complejos poco dispersos pero en el límite de la estabilidad.

3.2.5) Ensayo de la descomposición térmica del precursor FeCl_3 (24)

50 ml de agua y 14 ml NaOH 4,0M se calientan en matraz a reflujo hasta ebullición incipiente, y se adiciona rápidamente bajo fuerte agitación, 1,1ml de solución comercial de sorbitol (0,99g) y 3,9ml de solución comercial de FeCl_3 (0,79g). Se produce intenso magma de $\text{Fe}(\text{OH})_3$. Se transvasa bajo agitación a reactor de presión y se calienta durante 30 minutos a 120°C. Se enfría, obteniéndose un líquido de color rojo oscuro turbio, que precipita por dilución con agua, y un precipitado férrico marrón oscuro en el fondo del recipiente que es insoluble en agua. Otra alícuota calentada a 100°C arroja el mismo resultado, por lo cual el método de descomposición “explosiva” del precursor férrico no parece dar resultados para este tipo de complejos.

3.2.6) Empleo del “método de los polioles” en el seno de polietilenglicol 400 (PEG 400) acuoso (25)

En función del amplísimo empleo que tiene el así denominado “método de los polioles” (véase Capítulo N° 1), se decide su exploración intentando la preparación del complejo hierro-sorbitol por este medio. Se utiliza PEG 400 en solución acuosa como medio de reacción, respetando las cantidades de reactivos acorde a lo que se ha denominado “preparación standard” obtenida por métodos bien descritos en (1). Para ello:

20ml PEG 400 se aforan con agua a 50ml de solución (40% p/v) y sobre la misma y bajo agitación se adicionan los reactivos en cantidades especificadas en (3.2.5). Se produce intenso precipitado férrico de color pardo claro que no se disuelve por reposo prolongado. En vista de ello, el material se condensa por calefacción en reactor sellado a 120°C durante 30 minutos. Se enfría. Se obtiene una solución rojo oscura característica del complejo, con un precipitado negro depositado en el fondo del reactor. Una pequeña alícuota de este precipitado demuestra ser soluble en agua (como también lo es el precipitado marrón claro obtenido antes de la condensación), por lo que se comprueba que no es $\text{Fe}(\text{OH})_3$ sino complejo hierro-sorbitol. El material contenido en el reactor se filtra tal cual está, por papel de poro mediano, quedando retenido el precipitado negro y filtrando un líquido límpido de color rojo oscuro, perfectamente estable por dilución a 1mg Fe/ml. Completada la filtración, el líquido límpido y brillante a la lámpara se torna viscoso y turbio en el plazo de pocas

horas de reposo; sin embargo, aún turbia, una alícuota de la solución diluida en agua (1mg Fe/ml) se muestra completamente límpida y brillante frente a la lámpara, aún por reposo superior a las 48 horas. Esto puede significar que la presencia de PEG 400 insolubiliza, en el curso del tiempo, la fracción de complejo inicialmente soluble.

La titulación alcohólica (intentada sobre la solución límpida recién filtrada) no se puede efectuar, pues se produce fuerte turbiedad frente al agregado de las primeras gotas de alcohol. Por otra parte, el sólido retenido sobre el filtro se intenta disolver en 20ml NaCl 0,65M (50ml de líquido filtrado más 20ml de NaCl 0,65M restaura todo al volumen inicial de 70ml; el NaCl restaura la salinidad inicial). Sin embargo, el sólido es solo parcialmente soluble en NaCl 0,65M, disolviéndose completamente al agregar agua y descender la salinidad.

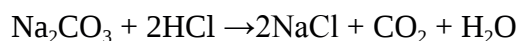
De manera que, parece ser, se ha obtenido una familia de complejos (probablemente hierro-sorbitol-PEG), con características muy diferentes del complejo hierro-sorbitol tal cual, y por tanto, tal como fue practicado, no parece un proceso conducente a los fines del presente reporte.

3.2.7) Estudio de aplicación de los criterios Slack-Wilkinson /Beck et al. a la obtención del complejo hierro-sorbitol

Los relevantes conceptos establecidos por vez primera por Slack y Wilkinson (26) han sido detallados recientemente en un libro fácilmente asequible (27), lo que hace innecesario su discusión en este punto. Por otra parte, los trabajos excepcionales de Robert Beck et al. han sido remarcados anteriormente (véanse las referencias (33) (34) (35) (36) (37) (38) (39) (40) del Capítulo N°1). El presente ensayo está inspirado en los citados documentos de Slack y Wilkinson (26) y de Beck et al.

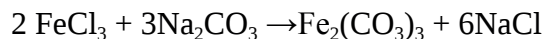
De acuerdo a los trabajos referenciados, los reactivos alcalinizantes a ser usados son Na₂CO₃ anhidro y NaOH. La salinidad resultante, respetando como es habitual los pesos y volúmenes acorde a (1), será 0,65M, tal como ya se ha calculado (3.2.2.2). Sin embargo, se calculará nuevamente, teniendo en cuenta los reactivos citados. Por tanto:

En la neutralización de la acidez libre de la solución comercial de FeCl₃, se tiene que:



106 73 117

Dado que la acidez libre presente en 3,9ml de solución comercial de FeCl₃ es 0,085g HCl, la misma será neutralizada por 0,1234g Na₂CO₃. Por otra parte, en la generación de carbonato férrico:



324,6 318 351

Dado que en 3,9ml de solución férrica comercial están contenidos 2,32g FeCl₃, se tiene que la precipitación del carbonato férrico se logra con 2,27g Na₂CO₃. Sumando ambos consumos: 2,27g + 0,1234g = 2,40g Na₂CO₃, los cuales generarán una cantidad equivalente de NaCl, sea 2,465g NaCl, los que estarán presentes en 70ml de volumen de reacción final, aportando entonces una concentración 0,65M de NaCl.

De manera que se procede de la siguiente forma (28): sobre 50ml de agua se adicionan solución comercial FeCl_3 (3,9ml = 0,79g Fe^{3+} = 2,32g FeCl_3), solución comercial de sorbitol (1,1ml = 0,99g Sorbitol) y siempre bajo agitación, se adiciona 2,40g Na_2CO_3 anhidro. El pH obtenido es, efectivamente, 6,0 obteniéndose un precipitado férrico pardo oscuro característico. De acuerdo a (3.2.2.2), de los 14ml NaOH empleados, sólo 2,68ml son invertidos en la formación del complejo y subida del pH a 12. Sin embargo, adicionando tal cantidad en este ensayo, el pH llega solo al valor 9-10, permaneciendo fuerte turbidez. Esta solución turbia desaparece solamente frente al agregado de un adicional de 2,0ml NaOH 4M, con lo cual el total agregado suma 4,7ml NaOH 4M. Se logra así una solución rojo oscura límpida y característica del complejo hierro-sorbitol, limpidez que se mantiene a una dilución de 1mg Fe/ml. El material está constituido por un volumen inferior a los 70ml con lo cual, para igualar condiciones, se afora a 70ml con agua; se obtiene así una salinidad 0,65M NaCl. Se procede a la calefacción de una alícuota a 100°C durante 30 minutos en reactor sellado, se enfría y se procede a su titulación alcohólica sobre 20ml de muestra:

Punto nube: 11,0ml EtOH 96° = 0,55 vols.

Punto final: 37,5ml EtOH 96° = 1,88 vols.

ΔV : 1,33 vols.

Otra alícuota, calentada a 120°C durante 30 minutos (reactor sellado) arroja exactamente el mismo resultado, confirmando los valores de punto nube, punto final y ΔV : 1,33 vols. Ahora bien, si se recuerdan los valores de la preparación “standard”, los mismos son:

Punto nube: 0,66 vols.

Punto final: 2,50 vols.

ΔV : 1,84 vols.

Con lo cual se concluye:

- Resulta indistinta, para esta preparación, la calefacción a 100 o 120°C.
- El método según el presente ensayo (con la inclusión de Na_2CO_3) demuestra la formación de un producto sensiblemente menos disperso que el denominado “standard”, con un punto nube que revela la formación de especies de alto peso molecular, ausentes en el “standard”.
- La reducción en el valor de polidispersidad está en perfecto acuerdo con Beck et al (29).
- La comparación entre la serie de datos obtenidos por reacción en medio hidrometanólico (3.2.3.2.C) y los obtenidos en el presente ensayo no pueden efectuarse, pues los solventes de titulación son distintos y también lo son los medios de reacción.

Empleo conjunto de Na_2CO_3 y NaOH ; reacción en caliente desde el inicio (26) (30)

Sobre 50ml de agua en ebullición, la cual contiene disueltos 0,99g sorbitol, se agregan rápidamente y bajo agitación 3,9ml de solución comercial férrica (0,79g Fe), 2,40g Na_2CO_3 anhidro y 4,7ml NaOH 4,0M. Se observa que no tiene lugar la formación del precipitado férrico, y al agregado de NaOH 4,0M, el pH sube a 12 tal como en el anterior ensayo. De inmediato se afora a 70ml de solución con agua caliente y se calefacciona a 100°C durante 30 minutos en reactor sellado. Se enfría y se procede a su titulación alcohólica con EtOH 96°, sobre 20 ml de preparado:

Punto nube: 9,7ml = 0,48 vols.

Punto final: 38,0ml = 1,90 vols.

ΔV : 1,42 vols.

Con lo cual se observa que el producto obtenido en caliente *es más disperso* que el obtenido efectuando la síntesis a temperatura ambiente, pero además *es de mayor peso molecular*, pues el punto nube ha disminuido sensiblemente manteniendo el punto final invariable.

3.2.8) Aplicación del criterio de alcalinización por descomposición hidrolítica de la urea (método de la precipitación homogénea)

En este apartado, se ensaya la preparación “standard” (1) en el seno de solución acuosa de urea; de tal forma, en el siguiente orden, se agregan las cantidades citadas de solución comercial férrica y de sorbitol (sin el agregado de la solución de NaOH), y por último se agrega 3,24g urea (cantidad suficiente para 1M). Se calienta a ebullición en baño de agua, en reactor con escape de gases. Dado que la neutralización de la acidez libre proveniente de la solución de FeCl_3 y la hidrólisis del FeCl_3 a $\text{Fe}(\text{OH})_3$ genera una salinidad de 0,65M NaCl (véase 3.2.2.2), la neutralización efectuada por NH_3 será de 0,65M de NH_4Cl , siempre que al final de la hidrólisis el material se afore a 70ml con agua, para mantener las condiciones de trabajo. Operando en el seno de urea 1M, hay exceso estequiométrico de la misma para subir el pH necesario para la síntesis del complejo. Sin embargo, transcurrida 1 hora de reacción a 100°C en baño de agua, el pH = 4 observándose presencia de $\text{Fe}(\text{OH})_3$ coloidal (no turbio). Se efectúa un segundo agregado de urea, de 6,4g con lo cual la concentración de urea se triplica (3M). Se continúa la calefacción en las condiciones indicadas, comenzando la aparición de suave olor amoniacal y fuerte turbiedad de color pardo característico (pH = 8). A las 5 horas de calefacción el pH alcanza el valor 9,3-9,5 y se verifica la presencia del precipitado pardo de $\text{Fe}(\text{OH})_3$ que sedimenta fácilmente acompañado de fuerte olor amoniacal: resulta claro que no se forma el complejo y no se alcanza el pH necesario para su formación (pH 12) ni siquiera prolongando la calefacción a 100°C durante 18 horas; el pH alcanzado no es superior a 9,5. El precipitado férrico obtenido no se solubiliza con el agregado de exceso de NaOH 4M, de manera que, aplicado en estas condiciones, no parece ser un proceso apto para la obtención del complejo hierro-sorbitol.

3.2.9) Caracterización por cromatografía en capa delgada (TLC) (31)

Se efectúan corridas cromatográficas en capa delgada de los preparados “standard”, el producto obtenido en el seno de CH_3OH (3.2.3.2.C) y del material obtenido con el uso de Na_2CO_3 y NaOH como agentes alcalinizantes a temperatura ambiente (3.2.7). Dado que la bibliografía que reporta el uso de métodos de TLC para la caracterización del complejo hierro-sorbitol (3) no declara las condiciones utilizadas (??), este autor propone el presente juego de condiciones:

A: standard de trabajo preparado según (3.2.2.1) (15)

B: preparación en el seno de MeOH 6M (3.2.3.2.C) (21) (22)

C: preparación efectuada con $\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{NaOH}$ (3.2.7) (30)

Corrida I:

Soporte: silicagel 60F₂₅₄ cromatofolios Merck artículo 1.05554, sin activar (espesor de capa 0,2mm).

Solvente: etanol 96°: agua (30 + 70) v/v, alcalinizado a pH 12 (gotas NaOH 4M)

Cámara: saturación

Siembra: 10mcl de cada producto tal cual (11mg Fe/ml)

Corrida: 14cm

Corrida II:

Idénticas condiciones experimentales, con excepción del solvente de corrida, que en este caso es agua alcalinizada a pH 12. La Figura N° 3.10 expone las fotografías de ambas corridas.



Figura N° 3.10: Imagen fotográfica de las corridas I y II en TLC)

Se puede observar:

- Entre ambos solventes de corrida, II parece ser el de mejor resolución.
- En base al comportamiento cromatográfico en el sistema II, las muestras A y B presentan cierta similitud a diferencia de la muestra C.

Referencias bibliográficas

1. Díaz, V.B. (2009); Adducts of soluble ovalbumin with trivalent iron polialcohol complexes and methods to produce them; Eur. Patent 1655308 B1
2. Spiro, T.G.; Saltman, P. (1969); "Polynuclear Complexes of iron and their biological implications" in "Structure and Bonding" (Jørgensen, C.K.; Neilands, J.B.; Nyholm, R.S.; Reinen, D; Williams, R.J.P., eds.; Springer, Berlin, Heilderberg): 116-156; doi: 10.1007/BFb0118856
3. Tonkovic', M.; Hadzija, O.; Nagy-Czako, I. (1983); Preparatiom and properties of Fe(III)-Sugar complexes; Inorg. Chim. Acta 80: 251-254; doi: 10.1016/S0020-1693(00)91291-X
4. Nagy, L.; Burger, K.; Kurtl, J.; Mostafa, M.A. and others (1986); Iron (III) complexes of sugar-type ligands; Inorg. Chim. Acta 124: 55-59
5. Rich, H.W.; Hegetschweiler, K.; Streit, H.M.; Erni, I.; Scheneider, W. (1991); Mononuclear, oligonuclear and polynuclear iron (III) complexes with polyalcohols formed in alkaline aqueous media; Inorg. Chim. Acta 187 (1): 9-15; doi: 10.1016/S0020-1693(00)82971-0
6. Yokoi, H.; Mori, Y.; Mitani, T.; Kawata, S. (1992); A magnetic study of the iron (III) complexes of polyols and sugars in aqueous solution; Bull. Chem. Soc. Japan 65(7): 1892-1902; doi: 10.1246/bcsj.65.1898
7. Mori, Y.; Yokoi, H. (1994); Studies on the interaction between Iron (III) and glycerol and related polyols over a wide pH range; Bull. Chem. Soc. Japan 67(10): 2724-2730; doi: 10.1246/bcsj.67.2724
8. Alexeev, Y.E.; Vasilchenko, I.S.; Kharisov, B.I.; Blanco, L.M. and others (2004); Review: synthetically modified carbohydrates as ligands; J. Coord. Chem. 57 (17-18): 1447-1517; doi: 10.1080/00958970412331297523
9. Kästele, X.; Sturm, Ch.; Klüfers, P. (2014); ¹³C-NMR spectroscopy as a tool for the in-situ characterization oh iron-supplementing preparations; Eurrop. J. Pharmaceutics and Biopharmaceutics 86(3): 469-477; doi: 10.1016/j.ejpb.2013.11.003
10. Shaw, D.J. (1992); Introduction to Colloid and Surface Chemistry (Butterworth-Heinemann; Boston; IV Ed.; ISBN 0-7506-1182-0); 1-20; <http://albumen.conservation-us.org/library/c20/shaw1992.html> (downloaded on 7 Sept. 2010)
11. Véase 1.3.10
12. Garvey, M. (2003); The impact of colloid science; Chemistry World (7pp); The Royal Soc. Of Chem. (RSC); www.rsc.org/chemistry-world/Issues/2003/February/science.asp (downloaded on 13 Sept. 2010)

13. Quiao, R.; Yang, Ch.; Gao, M. (2009); Superparamagnetic iron oxide nanoparticles: from preparation to in vivo MRI applications; J. Mater. Chem. 6274-6293; doi: 10.1039/b9023.94a
14. RC-1 (23 May 2021); reporte interno del autor
15. RC-2 (1 Jun 2021); reporte interno del autor
16. RC-8 (8 Jul 2021); reporte interno del autor
17. RC-9 (4 Jun 2021); reporte interno del autor
18. RC-10 (20 Jul 2021); " " "
19. RC-4 (8 Jun 2021); " " "
20. RC-5 (11 Jun 2021); " " "
21. RC-6 (18 Jun 2021); " " "
22. RC-7 (8 Jul 2021); reporte interno del autor
23. RC-11 (21 Jul 2021); " " "
24. RC-14 (12 Ago 2021); " " "
25. RC-15 (24 Ago 2021); " " "
26. Slack, H.; Wilkinson, J.F. (1949); Intravenous treatment of anaemia with an iron-sucrose preparation; Lancet 256: 11-14
27. Díaz, V.B. (2017); Complejos terapéuticos hierro-carbohidratos; introducción a su síntesis y caracterización analítica (ISBN 978-987-42-5501-3): 79-85; disponible en www.victorbautistadiazquimico.com
28. RC-16 (5 Oct 2021); reporte interno del autor
29. Beck, R.A.; Mateer, R.A.; Kowalsky, J. (2014); Synthesis of high molecular weight iron-saccharidic complexes; US Patent 8691776
30. RC-17 (7 Oct 2021); reporte interno del autor
31. RC-19 (18 Oct 2021); " " "

Capítulo N° 4

Complejo Hierro (III)-Gluconato

4.1) Introducción

El complejo hierro (III)-gluconato sódico (estabilizado con sacarosa) ha sido revisado recientemente en un libro del presente autor (1); sin embargo, debe tenerse en cuenta que el presente estudio químico no se centra en este producto farmacéutico, sino en el complejo hierro-gluconato sin estabilizar en el seno de solución de sacarosa ni de ningún otro estabilizante (a excepción, claro está, del mismo gluconato); no obstante, puede ser necesaria una pequeña revisión sobre el citado producto farmacéutico, Ferrlecit® (Watson Pharma, EEUU). De acuerdo a la FDA (2), Ferrlecit® (sodio gluconato férrico complejo) es un complejo macromolecular que presenta un peso molecular de 289-440 kDa, negativamente cargado en solución alcalina y de fórmula estructural $[\text{Na} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3 (\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_7) (\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{11})_5]_{n \approx 200}$. La misma homogeneidad de criterios es compartida por otras referencias bibliográficas (3) (4), con énfasis en que la relación molar es de 2 moléculas de hierro/1 gluconato (5), tal como se deriva de su fórmula. Si esto es así, el complejo hierro-gluconato propiamente dicho, sea $[\text{Na} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3 (\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_7)]$ tiene un peso molecular teórico, simplemente estequiométrico, de 377,6, un tenor de Fe = 29,56% y un contenido de Na = 6,09%, con una relación molar de 2 mol Fe/1 gluconato, o lo que es lo mismo, 0,5 mol gluconato/1 mol Fe.

Si bien los métodos de producción del complejo ya han sido revisados (1), parece prudente detenerse en tres interesantes documentos patentarios, por sus implicancias frente a lo que se pretende investigar en este estudio. Haenseler y Justus (6) proponen como agentes alcalinizantes NaOH y/o NaOH- Na_2CO_3 y/o NaOH- NaHCO_3 , en presencia de gluconato o bien, en una etapa posterior, reacción del $\text{Fe}(\text{OH})_3$ formado con el complejante gluconato. Estos autores presentan ejemplos muy bien detallados, en donde emplean los agentes alcalinizante citados, pero cada uno por separado, esto es, en ningún caso emplean la mezcla de algunos de ellos (esto es, se sigue el estricto criterio de Slack y Wilkinson) (7) (8).

Kumari y Patel (9) informan la preparación del complejo hierro-gluconato en forma aislada, con posterior reacción en el seno de solución de sacarosa, admitiendo variedad de combinaciones posibles, y por tanto, se debe hacer notar que la síntesis procede entonces en total ausencia de salinidad. Es prudente remarcar que los citados autores operan con carbonato o bicarbonato como alcalinizantes generadores del oxihidróxido férrico, sin utilizar NaOH en ningún caso; más aún, declaran que cuando se utiliza NaOH o NH_4OH para neutralizar la solución férrica, el proceso fracasa y no permite obtener el complejo.

En todas las experiencias reportadas por Kumari y Patel (9), estos autores operan con una relación molar de 2 mol Fe/ 1mol gluconato, en perfecto acuerdo con las definiciones aportadas en (2) (3) (4) (5).

Esta sobresaliente observación es otro ejemplo de que los documentos patentarios aportan no sólo los datos positivos, sino que también declaran las observaciones negativas (no esperadas), a diferencia de las publicaciones científicas, las cuales raramente (si acaso) informan sobre los propios experimentos “frustrados” (no deseados o no conducentes).

Newton y Rangiseti (10) reivindican métodos de preparación del complejo Fe-gluconato, que presentan las siguientes particularidades:

- En todos los casos, el complejo hierro-gluconato se obtiene en ausencia de sacarosa, y solo después de la síntesis se pone en contacto con la misma.
- El agente alcalinizante preferencial es NaOH, Na_2CO_3 y NaHCO_3 ; el NaOH se utiliza como primer o segundo agregado.
- Se reivindica en el Claim 41 la relación molar 0,2-5 mol gluconato/1 mol Fe establecida en (2) (3) (4) (5).
- En ningún caso utiliza sólo NaOH, sino que en general sigue los criterios de Slack y Wilkinson (8).

Beck et al (11) (12) descubren métodos de preparación del complejo hierro-gluconato a través de los cuales se obtienen productos de distinto peso molecular y con un índice de polidispersidad muy cercano a 1, es decir, muy poco dispersos (la revisión del cuerpo patentario de Beck et al. puede consultarse en el Capítulo N° 1). Sin embargo, se debe hacer notar que en todos los ejemplos presentados en (11), se utiliza una relación molar de 3 moles gluconato/mol Fe, con lo cual se estaría fuera de especificación del uso farmacéutico, sea 0,5 mol gluconato/mol Fe (2) (3) (4) (5).

En el año 2016, Ma et al. (13) reportan una elegante y sencilla síntesis del complejo, la cual utiliza como agente alcalinizante, únicamente Na_2CO_3 ; la precipitación del $\text{Fe}(\text{OH})_3$ se hace en presencia de gluconato en el seno de reacción. La utilización de NaOH se reduce al ajuste de pH 11, que es el valor de pH al cual transcurre la síntesis. La relación molar entre los reactivos empleada por Ma et al. es 0,61 moles gluconato/mol Fe, con lo cual es una preparación que se adapta prácticamente a las especificaciones de uso farmacéutico (2) (3) (4) (5). Un descubrimiento no vinculado al proceso de obtención de hierro (III)-gluconato, consiste en una síntesis de nanocristales de magnetita monodispersos, procedimiento que se lleva a cabo a temperatura ambiente y en estado sólido, esto es, libre de solventes de reacción (14).

Debe decirse que una importante revisión bibliográfica sobre la biodistribución y otras propiedades biológicas de nanopartículas de óxidos de hierro (lo que incluye al complejo hierro-gluconato Ferrlecit®) en el tratamiento del cáncer y de la anemia por deficiencia de hierro, fue publicada por Alphanbéry en el año 2019 (15).

4.2) Parte Experimental

4.2.1) Materiales utilizados

- Solución comercial de FeCl_3 ; ya descrita en (3.2.1)
- Sodio gluconato puro (99%) (Química Oeste S.A.)
- NaOH comercial (soda cáustica para uso industrial y doméstico)
- Sodio carbonato anhidro: preparado por el autor a través de la calefacción de bicarbonato de sodio grado farmacéutico (7 hrs, 250-300°C)

4.2.2) Complejo Hierro (III)-gluconato; ensayo de diferentes métodos publicados de preparación

El autor ha elegido las publicaciones (9) (13) como modelo de métodos de obtención del complejo en cuestión; el objeto es determinar cuál es el preparado con menor índice de polidispersidad (intervalo más estrecho en los volúmenes de titulación), y trabajar sobre el menos disperso de ellos; cuando en las publicaciones citadas se presenten más de un ejemplo de preparación, se hará referencia al número de ejemplo. Se debe resaltar que la elección de estas publicaciones no se hace en desmedro de otras de igual valía, sino porque presentan las siguientes particularidades, saber:

- Los productos obtenidos según (9) han sido generados en ausencia de salinidad en el seno de reacción, y a bajas concentraciones de reactivos (4,5mg Fe/ml).
- Las preparaciones obtenidas según (13) fueron efectuadas en el seno de alta salinidad producto de la reacción y en solución fuertemente concentrada (27,87mg Fe/ml).
- Kumari y Patel (9) operan a una relación molar Na gluc./Fe = 0,50, mientras que Ma et al. (13) lo hacen a una relación molar de 0,61 moles gluconato/mol Fe.
- Por lo demás, los productos acorde con (9) son obtenidos con Na_2CO_3 como único agente alcalinizante sin el uso de NaOH, mientras que (13) emplea Na_2CO_3 en una primera etapa y NaOH en una segunda etapa de alcalinización.

4.2.2.1) Preparación de acuerdo a Kumari y Patel (9) Ejemplo N°3 (16)

La técnica que proponen los citados autores en este ejemplo es:

– 9,1g $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ($1,875\text{g Fe}^{+++} = 9,15\text{ml}$ solución comercial de FeCl_3) se disuelven en 200ml de agua y se adiciona por goteo y bajo agitación una solución de 5,4g Na_2CO_3 anhidro en 150 ml de agua. Se filtra y se suspende el precipitado en una solución de 3.7g Na Gluconato en 300ml de agua. Se agita durante 5 minutos y se calienta a 80°C o hasta aparición de color rojo oscuro.

Obsérvese que la relación molar gluconato/Fe en esta preparación es 0,50.

El volumen final de la suspensión férrica en la solución de gluconato es de 420ml (el precipitado de hidróxido férrico es voluminoso e incluye mucha agua), con lo cual se está operando a una concentración de Fe = 4,5mg Fe/ml, en ausencia de salinidad.

La suspensión férrica se divide en 3 alícuotas iguales y se rotulan A1, A2 y A3.

A1) Se calienta (reactor sellado) a 80°C durante 2 horas: el producto muestra perfecta solubilidad y limpidez, aún por dilución a 1mg Fe/ml frente a la lámpara. Se enfría y se reserva para titular con alcohol 96°.

A2) Se calienta en reactor sellado a 100°C durante 30 minutos y se reserva para titulación.

A3) Se procede igual que en A2, pero calentando a 120°C . Se reserva para titulación. Los resultados obtenidos en la titulación alcohólica sobre 20ml de cada muestra se expresan en la Tabla N° 4.1.

Tabla N° 4.1: Titulación alcohólica de las preparaciones A1, A2 y A3

	A1	A2	A3
Punto nube	13,2ml: 0,66 vols.	13,5 ml: 0,67 vols.	14,2ml: 0,71 vols.
Punto final	34,0ml: 1,70 vols.	25,0ml: 1,25 vols.	20,0ml: 1,00 vols.
ΔV	1,04 vols.	0,58 vols.	0,29 vols.
Temperatura	80°C	100°C	120°C
Tiempo	2 hrs.	30 minutos	30 minutos

Los datos tabulados fueron obtenidos por duplicado con fines de confirmación.

4.2.2.2) Preparación de acuerdo con Ma et al. (13) (16)

En 30ml de agua se disuelven:

Solución comercial férrica: 12,24ml (2,509g Fe = 0,045 mol Fe)

Gluconato de sodio: 6g

Se afora a 48ml con agua y se adiciona por goteo y bajo agitación, una solución de 3g Na₂CO₃ en 24ml de agua; se obtiene una solución rojiza de pH 3,5-4,0. Siempre bajo agitación se gotea NaOH 4M en csp ajustar pH = 11, para lo cual son necesarios 17,0ml NaOH 4M. El volumen final de la solución son 90ml, que se reparten en dos alícuotas iguales, sean C1 y C2.

C1) Se procede exactamente acorde a la referencia bibliográfica (13), calentando 3 horas en reactor sellado a 100°C.

Esta es, estrictamente, la preparación según Ma et al. (13). El volumen del reactor se diluye cuantitativamente con agua hasta 279ml y se homogeneiza, con lo cual se obtiene una dilución que contiene 4,5mg Fe/ml, con objeto de titular a igualdad de concentración de Fe que en el caso de Kumari y Patel (A).

C2) Se calienta 3 horas a 120°C, se enfría y diluye como se indicó; cada una de las muestras se titulan con etanol 96° sobre un volumen de 20ml.

Tabla 4.2: Titulación alcohólica de las preparaciones C1 y C2

	C1	C2
Punto nube	12,7ml: 0,64 vols.	12,7ml: 0,64 vols.
Punto final	30,0ml: 1,50 vols.	26,0ml: 1,30 vols.
ΔV	0,86 vols.	0,66 vols.
Temperatura y tiempo	100°C; 3 horas	120°C; 3 horas

En este punto, parece prudente efectuar el cálculo de la salinidad autogenerada en el proceso sintético, y en segundo término, determinar la salinidad que posee la dilución acuosa del complejo a una concentración de 4,5mg Fe/ml.

En primer lugar, la salinidad autogenerada en el proceso de síntesis será aportada por el NaCl producido por la solución comercial de FeCl_3 . Se había visto en (3.2.2.2) que:

100ml solución férrica: 2,17g HCl/100ml de solución = 59,6g FeCl_3 /100ml solución

y por tanto, los 12,24ml de solución férrica aportarán 8,316g NaCl que están disueltos en los 90ml de preparación, por lo cual la molaridad de NaCl en el seno de reacción será 1,58M.

En base a lo expuesto, es evidente que la dilución acuosa a 4,5mg Fe/ml posee una salinidad de 0,25M en NaCl (1,46g NaCl %ml), salinidad que se juzga suficientemente baja para poder comparar con los ensayos A y evitar el aislamiento del complejo por precipitación alcohólica, lo cual puede introducir distorsiones.

Con lo cual se concluye:

- Respecto de A (Kumari y Patel) se puede observar que en las condiciones en las que procede el ejemplo, se obtiene el material más polidisperso. Calentando a mayor temperatura y menor tiempo, se logra reducir drásticamente la polidispersidad del complejo obtenido.
- El efecto del empleo de mayor temperatura y menor tiempo de reacción se expresa como un corrimiento hacia menores pesos moleculares (mayores valores del punto nube) y una reducción de la población de bajos pesos moleculares, lo que hace menos disperso al complejo obtenido y de un peso molecular medio más conservado.
- A igualdad de tiempos de reacción, el aumento de temperatura supone una drástica reducción de la polidispersidad.
- Las patentes de Kumari y Patel (cuyo documento original es US Patent 6693211 B2), *no reivindican temperaturas de trabajo*, limitándose a declarar 70-80°C durante un plazo mayor o igual a 3 horas en la “descripción detallada de la invención”; por lo tanto, puede ser practicado el ejemplo a temperaturas de 100-120°C sin violación alguna del derecho

patentario; pero por lo demás, se declara que estos ejemplos fueron practicados con el solo objeto de estudio e investigación, sin intención alguna de estimular su copia o reproducción con otros fines distintos a los que expresa el presente autor.

- Respecto de los ensayos C (Ma et al.) puede observarse que, a igualdad de tiempos de reacción (3 horas) el aumento de temperaturas de 100 a 120°C no produce ningún corrimiento en la población de altos pesos moleculares, pero sí sucede una desaparición de fracciones de bajo peso molecular, originando por tanto productos menos dispersos.
- A los fines de comparación, la titulación alcohólica se efectúa a idéntica concentración de Fe (4,5mg Fe/ml), que es la que presentan las preparaciones A. En todo caso, los productos C, ensayados como se describió, son más dispersos que las preparaciones A.
- Debe notarse que las preparaciones A son obtenidas en ausencia de salinidad en el seno de reacción, y bajas concentraciones de reactivos, mientras que las C son obtenidas operando a alta salinidad autogenerada en el seno de reacción (1,58M NaCl) y altas concentraciones de reactivos (27,87mg Fe/ml)
- La preparación A3 posee un $\Delta V = 0,29$ vols., lo que la hace prácticamente inmejorable (probablemente monodispersa); esto la convierte en una muestra difícil de mejorar.

En vista de lo expuesto, se elige el método presentado por Ma et al. (C) con objeto de realizar el estudio químico y ensayar métodos de reducción de la polidispersidad.

4.2.2.3) Distintas condiciones de reacción sobre lo publicado por Ma et al. (13) (17)

En (4.2.2.2) se había comprobado que a tiempo constante de calefacción (3 horas), la *temperatura de 120°C rendía productos menos dispersos que a 100°C*. Se ensayarán ahora distintos tiempos de calefacción a 120°C. Con respecto a la solución de Na_2CO_3 utilizada como primer alcalinizante, se pudo observar que cuando se disuelve 1g Na_2CO_3 en 8ml de agua, no se verifica expansión de volumen (por lo menos, frente a la medida en probeta); por lo tanto se trabajará con una solución de Na_2CO_3 12,5% p/v, de la cual 8ml contienen 1g Na_2CO_3 .

A) Distintos tiempos de calefacción a 120°C (17)

En 11ml de agua se disuelven:

Solución comercial de cloruro férrico: 4,1ml (0,836g Fe = 0,015 moles Fe)

Gluconato de sodio: 2g (relación molar gluconato/Fe = 0,61)

Adicionar por goteo y bajo agitación 8ml de Na_2CO_3 12,5% p/v (1g carbonato/8ml)

Gotear 5,7ml NaOH 4M (pH 11)

El volumen final obtenido son 30ml, que contienen 27,87mg Fe/ml. La solución se divide en 2 alícuotas iguales, sean A1 y A2.

A1) Se calienta a 120°C (reactor sellado) durante 30 minutos, se enfría y diluye con agua a 93ml de solución (4,5mg Fe/ml). Se reserva para titulación alcohólica sobre 20ml de dilución.

A2) Calefacción a 120°C durante 1 hora (reactor sellado), procediendo luego exactamente según lo descripto en A1

Tabla N°4.3: Titulación alcohólica de las muestras A1 y A2 versus (4.2.2.2 C2)

	A1	A2	(4.2.2.2. C2)
Punto nube	15,0ml = 0,75 vol.	15.0ml = 0,75 vol.	12,7ml = 0,64 vol.
Punto final	32,0ml = 1,60 vol.	32,0ml = 1,60 vol.	26´0ml = 1,30 vol.
ΔV	0,85 vol.	0,85 vol.	0,66 vol.
Temperatura	120°C	120°C	120°C
Tiempo	30 minutos	1 hora	3 horas

Dado que (4.2.2.2.C2) manifiesta evidente olor a caramelización incipiente y cierto tinte verdinegro (probable reducción del Fe^{+++} a Fe^{++} debido a la generación de sustancias furfurálicas) se elige la calefacción de 1 hora a 120°C para la optimización del proceso.

B) Hallazgo de la mínima relación molar NaGluc/Fe para la constitución del complejo y ensayo de mayores relaciones molares (17)

Se intenta determinar el valor de la mínima relación molar NaGluc/Fe compatible dentro del proceso en estudio utilizando las modificaciones ya descritas. A constancia de pesos y volúmenes de otros reactivos, la única variable será el peso de NaGluc., acorde con el siguiente orden:

Relación molar NaGluc/Fe	Peso NaGluc.	Rótulo
0,1	0,327g	B1
0,2	0,654g	B2
0,5	1,636g	B3
0,61	2,000g	B4
1	3,272g	B5
3	9,816g	B6
5	16,36g	B7

B1) En 11ml de agua se disuelven:

Solución férrica comercial: 4,1ml (0,836g Fe = 0,015 mol Fe)

Gluconato de sodio: 0,327g

Se gotea bajo agitación 8ml de Na_2CO_3 12,5% p/v (1g Na_2CO_3)

Se gotea bajo agitación 5,7ml NaOH 4,0M (pH 11)

El material tal cual (magma en suspensión gruesa) se calienta 1 hora a 120°C: no se registra disolución del precipitado, el cual aparece totalmente coagulado en el fondo del reactor. No hay formación del complejo.

B2) Se repite estrictamente el procedimiento B1, con la única excepción que el peso de gluconato de sodio utilizado es 0,654g. En este caso, el magma inicial de $\text{Fe}(\text{OH})_3$ se disuelve perfectamente a temperatura ambiente. Se calienta 1 hora a 120°C, se enfría y diluye con agua csp 186ml de solución (4,5mg Fe/ml). Se reserva para titulación.

B3) Idem B2, con la cantidad correspondiente de gluconato.

B4) Preparación según Ma et al. modificada por calefacción 1 hora a 120°C; se toman los datos obtenidos en A2.

B5) En esta preparación, no precipita $\text{Fe}(\text{OH})_3$, sino que al alcalinizar, en todo momento el Fe^{+++} está en solución, formándose directamente el complejo.

B6) Idem.

B7) Idem: se obtiene complejo de color verdinegro con indicios de caramelización incipiente.

Se procede a la titulación alcohólica de cada muestra, sobre 20ml de dilución (4,5mg Fe/ml); los resultados se exponen en la Tabla N° 4.4:

Tabla N° 4.4: Titulación alcohólica de las muestras B

Muestra	B2	B3	B4	B5	B6	B7
P. nube	7,8ml: 0,39 vol.	13,0ml: 0,65 vol.	15,0ml: 0,75 vol.	16,3ml: 0,82 vol.	18,0ml: 0,9 vol.	20,0ml: 1 vol.
P. final	26,0ml (1,30 vol.)	28,0ml: 1,40 vol.	32,0ml: 1,60 vol.	32,0ml: 1,60 vol.	40,0ml: 2,0 vol.	36,0ml: 1,8 vol.
ΔV	0,91	0,75	0,85	0,78	1,10	0,80
Temp.	120°C	120°C	120°C	120°C	120°C	120°C
Tiempo	1 hora	1 hora	1 hora	1 hora	1 hora	1 hora
NaGluc/Fe	0,2	0,5	0,61	1	3	5

Se registran observaciones interesantes, a saber:

- Respecto de la serie de ensayos A, puede notarse que operando a 120°C, los puntos nube se mantienen aceptablemente constantes (por lo menos hasta 1 hora de calefacción), luego de lo cual aumentan (desaparición de fracciones de mayor peso molecular).
- Respecto de $\Delta V \approx Q$, se mantiene constante hasta 1 hora de calefacción; con 3 horas a dicha temperatura el ΔV disminuye indicando menor valor de polidispersidad y menores pesos moleculares promedio. Sin embargo, comienza una ligera caramelización y reducción concomitante del Fe^{+++} a Fe^{++} , probablemente debido a la aparición de compuestos furfurálicos. Por lo tanto, se vuelve a confirmar como preparación “normalizada”, la calefacción de 1 hora a 120°C.
- Respecto de la serie de ensayos B, se puede decir que los puntos nube aumentan conforme aumenta la relación molar, lo que significa permanente desaparición de las fracciones que presentan mayores pesos moleculares; lo mismo se observa respecto de los punto finales, lo que equivale a la aparición concomitante de fracciones de menores pesos moleculares.

- En otras palabras, conforme avanza la relación molar, todo el sistema evoluciona corriéndose hacia pesos moleculares menores. Los valores de ΔV (al cual se lo asimila al Q) se hacen relativamente constantes luego de la relación molar 0,50; si esto es así, ello significa un corrimiento conservado de la distribución molecular hacia menores pesos moleculares conforme aumentan los valores de la relación molar NaGluc./Fe.

C) Efecto del descenso de la concentración de reactivos (18)

A los fines de claridad, conviene precisar nuevamente (y por última vez) la técnica de Ma et al. modificada tal como se la viene practicando, sea entonces C0.

C0) En 11ml de agua se disuelven:

Solución comercial de FeCl_3 : 4,1ml (0,836g Fe = 0,015 mol Fe)

Sodio gluconato: 2,00g, por lo que la relación molar NaGluc/Fe = 0,61

Adicionar por goteo y bajo agitación 8ml Na_2CO_3 12,5% p/v (1g Na_2CO_3) y a continuación, 5,7ml NaOH 4,0M (pH 11).

El volumen final obtenido son 30ml que contienen una concentración de Fe = 4,5mg/ml y una salinidad autogenerada de NaCl 1,58M (véase 4.2.2.2).

Se calefacciona 1 hora a 120°C (reactor sellado), se enfría y diluye con agua hasta 4,5mg Fe/ml, con lo cual se constituyen 186ml de dilución apta para la titulación etanólica. Esta dilución tiene una salinidad 0,25M NaCl (1,46g NaCl %ml).

Dado que en este ensayo, la única variable será la dilución de los reactivos (lo que originará concentraciones decrecientes de Fe^{+++} y de la molaridad de NaCl), se establece la cantidad de agua a usar en cada caso. De tal forma, la suma de volúmenes de los reactivos utilizados es:

Solución férrica----- 4,1ml

Solución carbonato-----8ml

NaOH 4,0M-----5,7ml

Total-----17,8ml

Se practicarán ensayos a concentraciones de Fe de 20, 10 y 4,5mg Fe/ml.

C1) Ensayo a una concentración de 20mg Fe/ml

Para practicar la reacción a una concentración de 20mg Fe/ml, se deben tener los 836mg Fe en 41,8ml, y por lo tanto el volumen de agua será 41,8-17,8 = 24ml de agua.

Sobre 24ml se practica la técnica modificada antes detallada.

C2) Ensayo a una concentración de 10mg Fe/ml: se practica sobre 65,8ml de agua

C3) Ensayo a una concentración de 4,5mg Fe/ml: se practica sobre 168ml de agua; para titular con alcohol, obviamente no hará falta diluir pues ya se encuentra a una concentración de 4,5mg Fe/ml.

La Tabla N° 4.5 recoge los resultados obtenidos.

Tabla N° 4.5: Titulación alcohólica de las muestras C1, C2 y C3

	C0	C1	C2	C3
p. nube	15,0ml (075 vol.)	Idem C0	12,3ml (0,62 vol)	12,0ml (0,60 vol.)
p. final	32,0ml (1,60 vol.)	Idem C0	33,0ml (1,65 vol.)	28,0ml (1,40 vol.)
ΔV	0,85 vol.	Idem C0	1,03 vol.	0,80 vol.
temperatura	120°C	120°C	120°C	120°C
tiempo	1 hora	1 hora	1 hora	1 hora
Conc. Fe	27,87 mg/ml	20mg/ml	10mg/ml	4,5mg/ml
M NaCl	1,58M	1,11M	0,56M	0,25M
Titulante	Etanol 96°	Etanol 96°	Etanol 96°	Etanol 96°
Vol. muestra	20ml	20ml	20ml	20ml

Obsérvese que:

- Hasta un descenso de concentración de Fe = 20mg/ml, los valores de los puntos nube, final y ΔV permanecen invariables; por debajo de este valor aparece un corrimiento del punto nube hacia menores valores, lo que evidencia la aparición de poblaciones de mayor peso molecular que antes no se encontraban.
- Dentro de los errores experimentales, los valores de ΔV permanecen aceptablemente invariables. Por tanto, se vuelve a confirmar otra razón para proseguir el estudio con la técnica de Ma et al. modificada por el autor (sea C0).

D) Efecto de la salinidad de NaCl sobre el proceso sintético total y sobre la etapa de calefacción en particular (19)

Dado que la preparación original desarrolla una salinidad autogenerada de 1,58M NaCl, se piensa ensayar la obtención de productos a una salinidad total de 3M y 5M de NaCl. Para el caso de 3M, cuando se constituyen los 30ml de reacción, los mismos deben ser llevados de 1,58 a 3M, por lo que $3 - 1,58 = 1,42\text{M}$; para ello, se deben agregar 0,043 moles de NaCl, o sea 2,53g. Para el caso de 5M, $5 - 1,58 = 3,42\text{M}$; para ello se deben agregar 0,103 moles NaCl, o sea 6,00g.

D1) 3M NaCl desde el inicio de la síntesis

En 11ml de agua se disuelven 2,53g NaCl, 4,1ml de solución comercial férrica y 2g gluconato de sodio. Se adiciona por goteo y bajo agitación 8ml de Na_2CO_3 12,5% p/v y 5,7ml NaOH 4,0M; se tiene así un volumen de 30ml que contienen 27,87mg Fe/ml en un seno salino 3M en NaCl. Se calienta 1 hora a 120°C , se descomprime y diluye a 186ml con agua (4,5mg Fe/ml). Se obtiene una solución rojo oscura, límpida a la lámpara aún por dilución; se reserva para su titulación.

D2) 5M NaCl desde el comienzo de la síntesis

En 11 ml de agua se agregan 6,00g NaCl (no se disuelve totalmente) y sobre esta solución se prosigue tal como se detalló en D1; se reserva para su titulación.

D3) 3M NaCl sólo en la etapa de calefacción

Se procede en idéntica forma, con la excepción que los 2,53g NaCl se disuelven en la solución (30ml) del complejo ya formado.

D4) 5M NaCl sólo en la etapa de calefacción

En idéntica forma que D3; el peso de NaCl será 6,00g. Se registran los valores de titulación obtenidos.

Tabla N° 4.6: Titulación alcohólica de las muestras D1- D2-D3-D4

Muestra	C0	D1	D2	D3	D4
Punto nube	15,0ml (0,75 vol.)	9,3ml (0,46 vol.)	7,0ml (0,35 vol.)	9,3ml (0,46 vol.)	9,3ml (0,46 vol.)
Punto final	32,0ml (1,60 vol.)	29,5ml (1,48 vol.)	26,0ml (1,30 vol.)	29,3ml (1,47 vol.)	27,0ml (1,35 vol.)
ΔV	0,85 vol.	1,02 vol.	0.95 vol.	1,00 vol.	0,89 vol.
temperatura	120°C	120°C	120°C	120°C	120°C
tiempo	1 hora	1 hora	1 hora	1 hora	1 hora
[NaCl]	1,58M	3M inicio	5M inicio	3M (calef.)	5M (calef.)
Vol. muestra	20ml	20ml	20ml	20ml	20ml
titulante	Etanol 96°	Etanol 96°	Etanol 96°	Etanol 96°	Etanol 96°

El dato de punto nube = 7,0ml etanol 96° obtenido en D2 fue confirmado por duplicado.

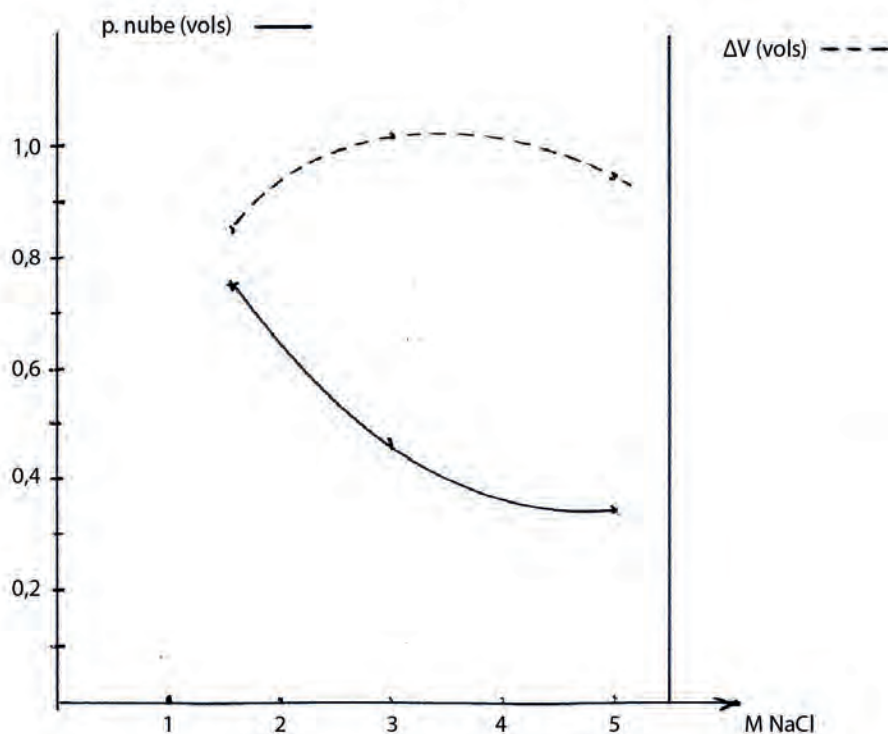


Figura N° 4.1: Evolución del punto nube y de ΔV en función de NaCl para las muestras C0, D1 Y D2

De los valores obtenidos se puede concluir que:

- Conforme aumenta la salinidad desde el inicio del proceso sintético, se verifica un descenso de los valores del punto nube concordante con aparición paulatina de poblaciones de peso molecular cada vez mayor.
- Los puntos finales de cada titulación experimentan un corrimiento más o menos similar al de los puntos nube, manifestando valores de ΔV en aumento y posterior disminución: la mayor polidispersidad parece situarse entre los valores de 3-4M NaCl.
- En todo caso, el producto menos disperso es C0 (técnica de Ma et al. modificada por el presente autor).

4.2.2.4) Síntesis en el seno de etanol acuoso (20)

Con objeto de facilitar la solubilidad de los reactivos en medio hidroorgánico, se trabajará a una concentración de $\text{Fe} = 10\text{mg/ml}$; entonces, los 836mg Fe aportados por el volumen utilizado de solución férrica comercial, deberán estar en 83,6ml finales de reacción; si el volumen aportado por los reactivos es 17,8ml, el volumen de agua será $83,6 - 17,8 = 65,8\text{ml}$, y por lo tanto las preparaciones tendrán lugar adicionando los reactivos sobre 65,8ml de agua (caso del testigo) o sobre 65,8ml de medio hidroorgánico para los otros ensayos.

Por otra parte, véase que el etanol 96° contiene 96ml $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}/100\text{ml}$ de solución, esto es, contiene 75,8g etanol absoluto/100ml de solución, pues:

$$P = V\rho = 96\text{ml} \times 0,79 = 75,8\text{g EtOH absoluto}$$

Por tanto, en 1000ml hay 758g EtOH absoluto; si el peso molecular del etanol es 46, la molaridad del etanol 96° será $16,478\text{M} \approx 17\text{M}$.

Resumiendo, la molaridad del etanol 96° es 17M

A) Preparación del testigo sin etanol

Acá se realiza nuevamente la preparación C2 suficientemente registrada en (4.2.2.3). El material enfriado se diluye con agua a una concentración de $\text{Fe} = 4,5\text{mg Fe/ml}$, esto es, se diluye a 186ml de solución. Se reserva para su titulación.

B) Síntesis en el seno de etanol 3,5M

Los 83,6ml finales de reacción deben ser 3,5M en etanol; siendo así,

$$83,6 \times 3,5 = V \times 17 \text{ por lo que } V = 17,2\text{ml}$$

17,2ml de etanol 96° se diluyen a 65,8ml con agua. Sobre esta solución se añaden los reactivos ya citados en el anterior A; se obtiene entonces un volumen final de reacción de 83,6ml que es 3,5M en etanol.

Se observa que el magma férrico presenta dificultades de disolución y sólo lo hace luego de 15 minutos de agitación: Se calienta 1 hora a 120°C en reactor sellado, se descomprime y se diluye con agua a 186ml con lo cual se obtiene una concentración de $\text{Fe} = 4,5\text{mg Fe/ml}$; se reserva para su titulación.

Se observará que en este punto deberá aplicarse el criterio ya desarrollado de “*puntos nube y final corregidos*”.

C) Síntesis en el seno de etanol 6M

29,5ml de etanol 96° se diluyen a 65,8ml de solución con agua y se prosigue con la técnica anteriormente detallada.

En esta preparación, el magma férrico de color mostaza permanece insoluble, dando una suspensión fluída. Tal cual está se lo calienta 1 hora a 120°C luego de lo cual, aparece disuelto dando una solución rojo brillante aún por dilución.

D) Síntesis en el seno de etanol 7M

34,4ml de etanol 96° se diluyen a 65,8ml de solución con agua y se sigue como se indicó. También aquí la insolubilidad del magma férrico es evidente, pero no se logra su disolución luego del tiempo de calefacción. Por lo tanto, en el seno de etanol 7M, la síntesis no es conducente.

La titulación de las muestras A, B y C se recogen en la siguiente tabla:

Tabla N° 4.7: Titulación etanólica de las muestras A, B y C diluidas a 4,5mg Fe/ml

Muestra	A	B	C
Punto nube	12,3ml (0,62 vol.)	11,6ml	11,0ml
Punto final	30,0ml (1,50vol.)	25,0ml	25,0ml
ΔV	0,88 vol.	-----	-----
pn_c	-----	13,5ml (0,74vol.)	14,17ml (0,84vol.)
pf_c	-----	26,85ml (1,46vol.)	28,17ml (1,67vol.)
ΔV_c	-----	0,72vol.	0,83vol.
temperatura	120°C	120°C	120°C
tiempo	1 hora	1 hora	1 hora
[C ₂ H ₅ OH]	0	3,5M	6M
vol. muestra	20ml	20ml	20ml
titulante	EtOH 96°	EtOH 96°	EtOH 96°

Quizá sea prudente volver a establecer cómo se obtienen los valores de punto nube y punto final corregido.

Para el caso B (entonces, 3,5M etanol) se observa que los 186ml de dilución final a 4,5mg Fe/ml, contienen 17,2ml de etanol 96°; o sea que los 20ml que se toman para titular están compuestos por 18,15 ml de seno totalmente acuoso + 1,85ml de etanol 96°. En teoría, esto es equivalente a tomar 18,15ml del hipotético seno acuoso y titular: el punto nube sería de 1,85ml + 11,6ml = 13,5ml etanol para un volumen de seno acuoso de 18,15ml.

El punto nube corregido, expresado como “volúmenes de titulación” será $13,5/18,15 = 0,74$ vols.
Para el punto final

$$Pf_C = 1,85 + 25,0 = 26,85\text{ml}$$

$$26,85/18,15 = 1,46\text{vol.}$$

$$\Delta V_C = 1,46 - 0,74 = 0,72$$

Para el caso C (6M en etanol), se sigue el razonamiento que se acaba de detallar.

Se puede observar que:

- Los puntos nube aumentan conforme aumenta la concentración de etanol, evidenciando la desaparición de poblaciones moleculares pesadas y la generación de fracciones de menor peso molecular con el incremento de la concentración de solvente (aumento del punto nube prácticamente lineal).
- La diferencias de volúmenes entre punto nube y punto final indican que, teniendo en cuenta sus valores corregidos, a 3,5M etanol se obtiene el producto sensiblemente menos disperso, dispersidad que crece luego de ese valor de concentración de alcohol. Por último, a 7M de etanol, el estado de agregación es tal que el supercoloide se torna insoluble.
- Si esto es así, operando en el seno de etanol 3,5M se obtiene una reducción de la polidispersidad un 20% menor que en seno totalmente acuoso (a igualdad de condiciones de reacción, esto es 10mg Fe/ml y una relación molar acorde con Ma et al., sea 0,61).

La figura N° 4.2 representa lo expuesto.

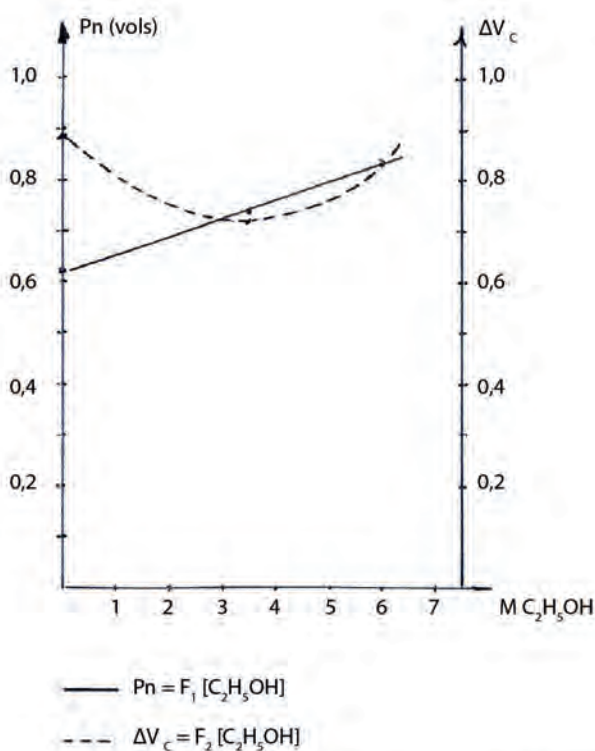


Figura N° 4.2: Puntos nube y ΔV_c (en función de [Etanol])

4.2.2.5) Síntesis en el seno de metanol acuoso (21)

- Vale lo expuesto en el comienzo de (4.2.2.4): se trabajará a una concentración de Fe^{+++} : 10mg/ml.
 - 1000ml de metanol puro pesan 790g, y por tanto contienen 24,7 moles. Por tanto, el metanol puro es 24,7M.
- A) Testigo en seno acuoso, sin metanol: se emplea el producto (4.2.2.4.A) el cual, obviamente, será titulado con metanol.
- B) Síntesis en el seno de CH_3OH 2M

Los 83,6ml finales de reacción deben ser 2M en metanol y por lo tanto:

$83,6 \times 2 = V \times 24,7$ por lo que $V = 6,8$ ml metanol; entonces:

6,8ml de metanol se diluyen a 65,8ml con agua, y se sigue la técnica acostumbrada, esto es, se adicionan los reactivos según (4.2.2.3.C2), con lo que se obtiene un volumen final de reacción de 83,6ml, que son 2M en metanol. Se calienta 1 hora a $120^\circ C$, se descomprime y diluye con agua a 186ml de solución (4,5mg Fe/ml); se reserva para titular.

C) Síntesis en el seno de metanol 4M

13,5ml de metanol se diluyen a 65,8ml con agua y se prosigue con la técnica expuesta según el anterior B

D) Síntesis en el seno de metanol 6M:

20,3ml de metanol se diluyen a 65,8ml con agua y se continúa según lo expuesto en B; se observa que antes de la calefacción, el magma férrico de color mostaza permanece insoluble, pero en todo caso se procede a su calefacción tal cual está: notablemente, el producto obtenido es una solución rojo oscura y brillante frente al ensayo contra la lámpara, aún por dilución a 4,5mg Fe/ml.

E) Síntesis en el seno de metanol 8M

27,0ml de metanol se llevan a 65,8ml con agua y se continúa con la técnica descrita en B. Se repiten las observaciones sobre la insolubilidad del magma férrico y posterior disolución tal como se detalló en D.

La siguiente Tabla N° 4.8 recoge los valores de titulación metanólica de las muestras anteriormente obtenidas

Tabla N° 4.8: Titulación metanólica de las muestras A-B-C-D-E (dilución a 4,5mg Fe/ml)

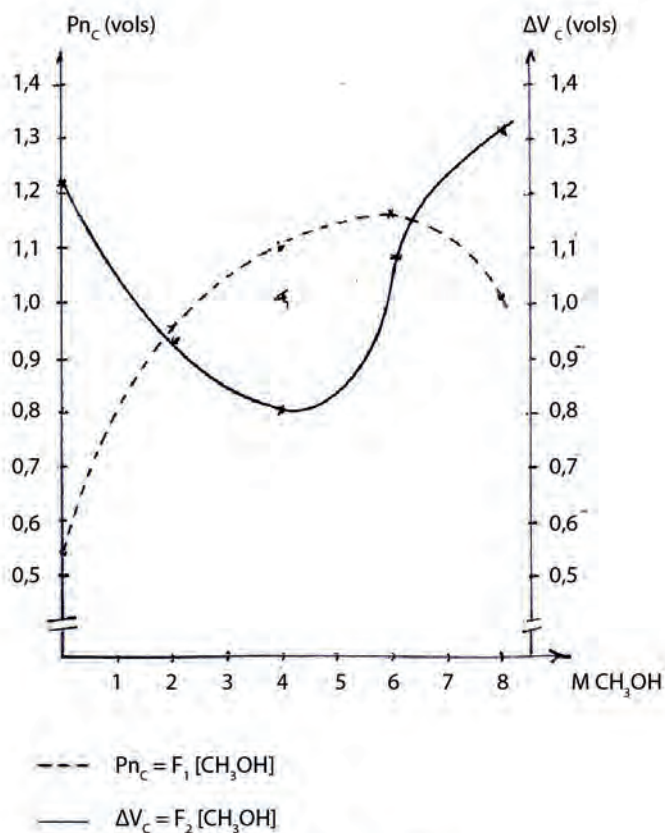
Muestra	A	B	C	D	E
Punto nube	18,8ml (0,54vol.)	17,7ml	19,2ml	18,7ml	14,5ml
Punto final	35,1ml (1,76vol.)	36,0ml	34,0ml	38,0ml	38,0ml
ΔV	1,22 vol.	-----	-----	-----	-----
pn corregido	-----	18,43ml (0,96 vol.)	26,65ml (1,11vol.)	20,9ml (1,17vol.)	17,40ml (1,02vol.)
Pf _C	-----	36,73ml (1,90vol.)	35,45ml (1,91vol.)	40,18ml (2,25vol.)	40,9ml (2,39vol.)
ΔV corregido	-----	0,94	0,80	1,08	1,37
Vol. muestra	20ml	20ml	20ml	20ml	20ml
titulante	metanol	metanol	metanol	metanol	metanol
temperatura	120°C	120°C	120°C	120°C	120°C
tiempo	1 hora	1 hora	1 hora	1 hora	1 hora

Para el cálculo de los puntos nube y final corregidos, así como para el ΔV_c , se tomará el caso de la muestra B (la muestra A, referencia sin metanol, no presenta, claro está, corrección alguna); el resto de las muestras se calculan en forma similar. Sea entonces el caso de la muestra B (CH_3OH 2M): Los 83,6ml de reacción son 2M en metanol, esto es, contienen 6,8ml de metanol que por dilución se llevan a 186ml; de estos 186ml, se toman 20ml para titular, los cuales contienen 0,73ml CH_3OH . Vale decir, los 20ml están compuestos por 19,27ml de seno acuoso + 0,73ml CH_3OH . Esto equivale teóricamente, a tomar 19,27ml de seno acuoso puro y titularlo con metanol: en la titulación se emplearía 0,73ml CH_3OH más el volumen empleado de metanol hasta el punto nube y hasta el punto final. Este punto nube corregido (pn_c) será entonces:

$\text{Pn}_c = 0,73\text{ml} + 17,7\text{ml} = 18,43\text{ml}$, los que expresados como volúmenes de titulación serán $18,43/19,27 = 0,96 \text{ vol.}$

El punto final corregido (pf_c) será $0,73\text{ml} + 36,0\text{ml} = 36,73\text{ml}$, o sea $1,90\text{vol.}$ y por tanto el $\Delta V_c = 1,90 - 0,96 = 0,94 \text{ vol.}$

La Figura N° 4.3 grafica los valores expuestos en la Tabla N° 4.8:



ΔV_c se asimila al índice de polidispersidad (Q)

Figura N° 4.3: Titulación metanólica, puntos nube y ΔV_c en función de la molaridad de metanol

En base a lo expuesto puede observarse que:

- Operando en el seno de metanol acuoso, los puntos nube aumentan (desaparición de poblaciones de mayor peso molecular) hasta una concentración 6M de metanol, luego de la cual comienzan a reaparecer las fracciones pesadas que se evidenciaban en el testigo (referencia) sintetizado en ausencia de metanol.
- El producto sensiblemente menos disperso respecto de la referencia en seno acuoso, se obtiene a una concentración 4M de metanol, con una reducción de la dispersidad 35% inferior a la que presenta la referencia en seno acuoso.
- Obsérvese que el fenómeno de reducción de la dispersidad (cuando se opera en solución hidrometanólica) se cumple también para el caso del complejo hierro-sorbitol, estando la molaridad adecuada de metanol entre 6M para el hierro-sorbitol y 4M para el caso del hierro-gluconato.
- La menor polidispersidad de las preparaciones de hierro-gluconato en el seno de solvente hidroalcohólico, se logra prácticamente a la misma concentración molar de etanol y de metanol (3,5-4M).
- El autor vuelve a afirmar que lo expuesto no se encuentra publicado a la fecha del 15 de Julio de 2023 (por lo menos, tanto como consta en su buen saber y entender) y por ello *reivindica estos hallazgos como prioritarios, novedosos y de su total autoría.*

Referencias bibliográficas:

1. Díaz, V.B. (2017); Complejos Terapéuticos Hierro-Carbohidratos; introducción a su síntesis y caracterización analítica (ISBN 978-987-42-5501-3): 107-114 (disponible en www.victorbautistadiazquimico.com)
2. FDA-NDA 20/955/S-010, page N°3; Ferrlecit® (sodium ferric gluconate complex in sucrose injection); www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/020955s0101b1.pdf (downloaded on 8 Oct. 2021)
3. Ferrlecit® Description; www.drugs.com/pro/ferrlecit.html (downloaded on 8 Oct.2021)
4. Ferrlecit®; Sanofi-Aventis U.S. (Bridgewater, NJ) (a Sanofi company© 2021) (Ferrlecit ® is a registered trademark of A. Nattermann & Cie. GmbH); SOI-FPLR-SL-JUL21; 11) Description;
5. <https://products.sanofi.us/ferrlecit/ferrlecit.pdf> (downloaded on 8 Oct 2021).
6. Sodium ferric gluconate complex (Ferrlecit®); DrugBank Online-Database for Drug and Drug Target Info; DrugBank accession number DB09517; <https://go.drugbank.com/drugs/DB09517> (downloaded on 8 Oct. 2021)
7. Haenseler, R., Justus, M. (2005); Method for producing iron (III) gluconate complex; World Patent Appl. WO 2005 111052 A1 (also published as EP 1756130 A1; US patent 7005531)
8. Díaz, V.B. (2017) opus cit: 79-89
9. Slack, H.; Wilkinson, J.F. (1949); Intravenous treatment of anaemia with an iron-sucrose preparation; Lancet 256: 11-14
10. Kumari, D.; Patel, M.R. (2003); Process for the preparation of sodium ferric gluconate complex in sucrose; World Patent Appl. WO 2003 098564 A1 (also published as US Patent 6693211)
11. Newton, C.B.; Rangisetty, J.B. (2007); Sodium ferric gluconate complex and method of manufacture thereof; US Patent 7179939
12. Beck, R.A.; Mateer, R.A.; Kowalski, J. (2014); Synthesis of high molecular weight iron-saccharidic complexes; US Patent 8691776
13. Beck, R.A. (2014); Method for producing purified hematinic iron-saccharidic complex and products; US Patent 8460939
14. Ma, Y.; Wang, M.; Li, D.; Pan, H.; Liu, H. (2016); Physicochemical properties, characterization and antioxidant activity of sodium ferric gluconate complex; Food Sci. and Technol. Res. 22(5): 639-646; doi: 10.3136/fstr.22.639
15. Ye, X.R.; Daraio, C.; Wang, C.; Talbot, J.B.; Jin, S. (2006); Room temperature solvent-free synthesis of monodisperse magnetite nanocrystals; J. Nanosci. Nanotechnol. 6: 852-856; doi: 10.1166/jnn.2006.135

16. Alphandéry, E. (2019); Biodistribution and targeting properties of iron oxide nanoparticles for treatments of cancer and iron anemia disease; *Nanotoxicology* 13(5): 573-596; doi: 10.1080/17435390.2019.1572809; HAL Id: hal-02285042; <https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-02285042>
17. RC20 (2 Nov 2021); reporte interno
18. RC21 (16 Nov 2021); reporte interno
19. RC22 (25 Nov 2021); reporte interno
20. RC23 (1 Dic 2021); reporte interno
21. RC24 (7 Dic 2021); reporte interno
22. RC25 (12 Ene 2022); reporte interno

Capítulo N° 5

Complejo Hierro (III)-Citrato

5.1) Introducción:

El complejo Hierro (III)-Citrato, a veces denominado citrato férrico, es un complejo cuya preparación consta en reportes anteriores al año 1950 (1) (2), y cuyos métodos técnicos de obtención han sido revisados recientemente en un libro que data del año 2017 (3). Sin embargo, hasta épocas recientes, y a pesar del rol fundamental que el complejo citado desempeña en el metabolismo del hierro en plantas, bacterias y mamíferos, su química de coordinación permanece pobremente definida (4).

Tal como se ha visto en los casos de otros complejos férricos anteriormente tratados (3), la estructura molecular, la distribución de pesos moleculares y las propiedades químicas, físicas y biológicas varían grandemente con las condiciones de reacción, generando multiplicidad de complejos distintos entre sí.

De hecho, está demostrado que no sólo se forman complejos hierro (III)-citrato mononucleares y polinucleares, sino que la fracción molar relativa de ambas especies depende de la relación molar citrato/Fe (4) y del pH del medio (5); más aún, la tasa de permeación del complejo a través de membranas de diálisis demuestra que la fracción del complejo contenida en el retentato es mayor cuanto menor es la relación molar inicial citrato/Fe, y los difractogramas X de los complejos obtenidos a distintas relaciones molares Cit/Fe demuestra la dependencia de la estructura molecular de la partícula férrica en función de la relación molar citada (6).

Nuevamente, tal como en los otros complejos tratados en el presente reporte, se ha comprobado la participación del grupo $-OH$ del citrato en la coordinación del Fe(III), debido a la deprotonación de este grupo funcional concomitante con la formación del complejo (7), confirmándose (en buen acuerdo con (6)) que las especies químicas más relevante en solución acuosa son oligómeros mono, di y trinucleares, y que la concentración relativa de cada uno no sólo depende del pH sino de la relación molar Cit/Fe (7) (8); en su publicación, Li y Su (8) presentan un método de síntesis sencillo y fácilmente escalable, obteniendo familias de complejos a distintas relaciones molares Cit/Fe.

La síntesis y caracterización de nanopartículas magnéticas ferroso-férricas (magnetita) recubiertas por una cabellera estabilizante de citrato (anclado a la partícula por coordinación y adsorción), se encuentra reportada en su realización a través de los métodos considerados ya clásicos; da Silva Assis y colaboradores (9) han publicado una síntesis de este tipo de complejos asistida por ultrasonido, y Medinger et al. (10) presentan un brillante informe que aborda el problema a través de procesos conducidos a alta temperatura en medios orgánicos anhidros (etilenglicol/dietilenglicol), demostrando que la identidad física y química del complejo varía con la relación molar citrato sódico/Fe *y con la proporción que ambos solventes orgánicos guardan entre sí*.

Seraghni et al. (11) han informado una fácil síntesis en seno acuoso del complejo Fe-Cit, que si bien rinde productos en solución muy diluida, puede ser adaptado con fines industriales. Los complejos del hierro con el citrato también pueden ser ternarios: de hecho, se encuentran disponibles

publicaciones que reportan la preparación del complejo ternario Fe(III)-citrato-pirofosfato en forma no polimerizada el cual es utilizado con fines dietéticos y farmacéuticos (12).

Existe una gran variedad de documentos patentarios que cubren la preparación del complejo binario Fe-Citrato: Ando y Manta (13) obtienen un complejo con actividad antihiperfosfatemiante, a partir de soluciones de FeCl_3 alcalinizadas con NaOH acorde con riguroso cumplimiento de las condiciones de reacción; el hidróxido férrico insoluble y posteriormente aislado se hace reaccionar adecuadamente con solución acuosa de ácido cítrico.

Hsiao et al (14) describen un más que interesante método para producir el complejo Fe-Cit por reacción en fase sólida entre una sal férrica (preferentemente cloruro o nitrato férrico) y ácido cítrico. El complejo obtenido luego de 4 horas de reacción en fase sólida se lava con alcohol y se seca (relación molar inicial HCit/Fe = 1:1); desafortunadamente, los autores de este documento no revelan la temperatura de reacción ni aportan una caracterización HPSEC con fines de obtener la distribución de los pesos moleculares.

Chan y Town (15) informan métodos para una producción del complejo Cit-Fe fácilmente escalables, preparación a ser utilizada en el campo farmacéutico como hiperfosfatémico; el método de síntesis, excelentemente detallado, está basado en la reacción de $\text{Fe}(\text{OH})_3$ recientemente precipitado, con ácido cítrico en medio acuoso y posterior calefacción del material a 90-100°C entre 30-120 minutos; sin embargo, tampoco se aporta una descripción del perfil molecular del producto obtenido.

En la actualidad, el complejo Cit-Fe, de composición química definida se está utilizando terapéuticamente con fines de reposición de hierro en los casos de enfermedad crónica (Auryxia®; Kerix Biopharmaceuticals Inc., Boston, MA, USA), habiéndose presentado una excelente revisión sobre las propiedades farmacológicas y el modo de acción de este valioso fármaco, así como algunas determinaciones estructurales (16); lamentablemente, también falta en este documento la distribución de pesos moleculares con el valor correspondiente de su índice de polidispersidad.

5.2) Parte experimental

5.2.1) Materiales utilizados:

- Solución comercial de FeCl_3 ya descrita en (3.2.1)
- Carbonato de sodio anhidro, preparado por el autor acorde con (4.2.1)
- Ácido cítrico comercial 99,5% (Química Oeste S.A.; Buenos Aires)
- Etanol 96° uso farmacéutico (Farmacopea Nacional Argentina VII Edición)

5.2.2) Complejo Hierro (III)-Citrato: preparación de acuerdo a métodos ya publicados

El autor toma como base las publicaciones de Li, Y. y Su, J. (8) y Wada y Ryu (6) con objeto de operar sobre el producto menos disperso e intentar mejorarlo en lo relativo a su ancho de distribución.

5.2.2.1) Preparación de acuerdo a Li y Su (8)

El método de Li et al. (8) tiene el inconveniente, a los fines que se persiguen, que no utiliza concentraciones constantes de hierro, y por lo tanto las condiciones de salinidad (en especial NaCl, pero también de citrato sódico), varían en cada preparación. Esto hace que la comparación entre productos obtenidos, en lo relativo a los datos de las curvas de titulación, sea imposible de efectuar. Por tanto, se operará con una modificación del método publicado, a saber, trabajar a concentración constante de hierro (por ejemplo, 5mg/ml) y variar las relaciones molares HCit/Fe.

Si se desea operar a una concentración de Fe = 5mg/ml, se tendrá que esa solución contendrá 500mg de Fe, los que estarán contenidos en 2,44ml de solución férrica comercial, sean 2,5ml. Esto es lo mismo que decir que tal solución será 0,00896M en Fe.

De manera que para lograr 100ml de solución de reacción con una concentración constante de Fe y a la vez una escala de concentraciones de HCit, se opera de la siguiente manera:

Para una relación molar HCit/Fe = 0,1, la estequiometria indica que habrá que agregar 0,172g de ácido cítrico anhidro, y así sucesivamente de acuerdo a la siguiente tabla:

Tabla N° 5.1: relaciones molares y pesos en 100ml de solución de reacción

Muestra	Rel. Molar HCit/Fe	Peso HCit anhidro	Moles HCit	Moles Fe	Solución FeCl ₃	Molaridad NaCl
RC26-A	0,1	0,172g	0,000896	0,00896	2,5ml	0,29M
RC26-B	0,5	0,860g	0,004476	0,00896	2,5ml	0,29M
RC26-C	1	1,72g	0,00896	0,00896	2,5ml	0,29M
RC26-D	2	3,44g	0,0179	0,00896	2,5ml	0,29M
RC26-E	5	8,60g	0,0447	0,00896	2,6ml	0,29M

Sin embargo, cuando se encara la síntesis publicada en (8) según la tabla anterior, se observa que el precipitado inicial de hidróxido férrico no se disuelva ni aún en fuerte exceso de NaOH, y el fenómeno se repite a toda relación molar de HCit/Fe. Por lo tanto, las experiencias se orientan según la otra publicación citada en (6).

5.2.2.2) Preparación acorde a Wada y Ryu (6)

En todo caso, sigue siendo válida la tabla anterior y la técnica que se sigue es como se detalla:

Sobre 50 ml de agua se adicionan:

2,5ml de solución férrica comercial

Acido cítrico anhidro, en la cantidad estipulada en la tabla para cada caso

Adición de carbonato de sodio sólido anhidro en cantidad suficiente para neutralización total más un ligero exceso para lograr pH 11
Aforar a 100ml con agua

- A) En este caso, no se observa redisolución del precipitado de $\text{Fe}(\text{OH})_3$, tal como bien lo citan Wada y Ryu (6). No es conducente
- B) Se repite lo obtenido en (A). No conducente
- C) Siguiendo la técnica citada, se emplean 4g Na_2CO_3 anhidro, lográndose una solución rojo oscuro, límpida y brillante, característica.
- D) Tal como antes, se emplean 4g de carbonato para alcanzar pH 11, obteniéndose la conocida coloración rojo oscura y brillante.
- E) En este caso, se deben emplear 10g Na_2CO_3 : Se observa que en todo momento la solución presenta un color verde manzana, no característico de los complejos férricos en estudio.

Descartados (A) y (B), se procede a efectuar la titulación turbidimétrica de cada preparado, cuyos resultados se expresan en la tabla N° 5.2:

Tabla N° 5.2: Titulación alcohólica de las muestras C, D y E

Muestra	C	D	E
Punto nube	6ml = 0,30 vols.	10ml = 0,5 vols.	13,5 ml= 0,67 vols.
Punto final	26ml = 1,3 vols.	34ml = 1,7 Vols.	34ml = 1,7 vols.
ΔV	1 vol.	1,2 vol.	1,0 vol.
Volumen muestra	20ml de muestra en cada caso Etanol 96°		
Titulante			

Se observa:

- La menor relación molar que permite la formación del complejo, en estas condiciones de trabajo, es HCit/Fe igual a 1
- En todos los casos, se obtienen complejos poco dispersos, a juzgar por el valor obtenido de ΔV . Conforme aumenta la relación molar citada, se observa un marcado crecimiento del punto nube (desaparición de las fracciones pesadas y corrimiento concomitante de las fracciones más livianas (oligomerización del sistema, bien descrito por Wada y Ryu (6))).
- _En todo caso, al efectuar el ensayo de implementación de la calefacción, se observa que ninguna preparación es estable (120°C; 30 minutos) y todas precipitan hidróxido férrico abundantemente. Ninguna es estable frente al calentamiento, y por lo tanto, se continúan los ensayos con la preparación RC26-C, porque parece la más apta para continuar el estudio (HCit/Fe =1).

5.2.2.3) Distintas condiciones de reacción sobre el anterior (5.2.2.2) (17)

A) Efecto de la salinidad de NaCl sobre la síntesis

El simple cálculo estequiométrico revela que la salinidad de NaCl es 0,29M, independientemente del uso de NaOH o de Na₂CO₃, dado que es generada por la acidez de la solución férrica y por la hidrólisis del cloruro férrico. Como se ha establecido, el anterior producto RC26-C se toma como punto de partida y se agregará NaCl en cantidad suficiente para la molaridad deseada antes de constituir el complejo. Sea que la molaridad M de NaCl sea 1, 2 y 3; entonces la cantidad de NaCl a agregar en cada ensayo será:

Para lograr 1M, se agregarán en los 100ml de reacción: 4,15g NaCl; para 2M, se adicionarán 10g NaCl y para 3M, 15,85g NaCl.

1. En NaCl 1M

Sobre 50ml de agua se adicionan:

NaCl 4,15g

HCit anhidro 1,72g

Solución férrica comercial 2,5ml

Na₂CO₃ anhidro 4g

Lograda la reacción, se afora a 100ml con agua y se uniformiza el contenido.

2. En NaCl 2M

Exactamente igual que en el anterior A, agregando ahora 10g NaCl.

3. En NaCl 3M

Exactamente igual que en A, agregando en este caso 15,8g NaCl: se observa que el complejo férrico está en el límite de la solubilidad debido a la elevada salinidad; más aún, con ligero exceso de NaCl por encima de 3M, permanece turbio indefinidamente.

Se procede a titular cada preparado con Etanol 96°, cuyos datos se reflejan en la siguiente tabla:

TablaN° 5.3: Titulación turbidimétrica de cada preparado a distintos grados de salinidad

Muestra	RC26-C	RC27-A	RC27-B	RC27-C
M NaCl	0,29	1	2	3
Punto nube	6ml: 0,3 vols.	6ml: 0,3 vols.	6ml: 0,3 vols.	6ml: 0,3 vols.
Punto final	26ml: 1,3 vols.	26ml: 1,3 vols.	26 ml: 1,3 vols.	30ml: 1,5 vols.
ΔV	1 vol.	1 vol.	1 vol.	1,2 vols.
Vol. muestra	20ml en cada caso			
Titulante	Etanol 96°			

Se observa:

La salinidad no parece tener influencia en lo relativo al comportamiento del perfil molecular. En todo caso, para una concentración 3M NaCl aparecen estructuras de bajo peso molecular, dado que el punto final está desplazado con respecto al de molaridades inferiores.

B) Síntesis en el seno de etanol acuoso (18)

Se recordará que el etanol de 96° es 17M; dado que el punto nube se manifiesta a los 0,30 vols. de etanol (23ml% ml), la concentración alcohólica en el medio de reacción no debería pasar esa concentración de etanol.

1. Etanol 1,7M

Si se adicionan 10ml de etanol 96° en los 100ml de volumen de reacción, se tendrá que la M de etanol será 1,7M; entonces:

Sobre 50ml de agua se dispensan

HCit anhidro 1,72g

EtOH 96° 10ml

FeCl₃ solución comercial 2,5ml

Na₂CO₃ anhidro 4 g

Completada la reacción, se afora a 100ml con agua y se uniformiza. Se procede a su titulación alcohólica, teniendo en cuenta que en este caso se deben obtener los puntos nube y final corregidos.

2. Etanol 3,4M

De igual forma que en A, efectuando la reacción en presencia de 20ml de etanol 96°/100ml de volumen de reacción (3,4M)

3. Etanol 5,1M

Sea en presencia de 30ml etanol 96°/100ml de volumen de reacción. El complejo queda suspendido en la solución, y por reposo van sedimentando las fracciones más pesadas. Por tanto, no se puede efectuar la titulación turbidimétrica. Se descarta la preparación.

Se procederá entonces a la titulación alcohólica de los productos A y B:

Tabla N° 5.4: Titulación etanólica de las muestras A y B

Muestra	Referencia RC26-C	RC28-A	RC28-B
Punto nube	6ml: 0,3 vols.	3,4ml: 0,17 vols.	1,7ml: 0,085 vols.
Punto final	26ml: 1,3 vols.	20ml: 1 vol.	18ml: 0,90 vols.
ΔV	1 vol.	0,83 vols.	0,81 vols.
Punto nube corregido	----	0,30 vols.	0,35 vols.
Punto final corregido	----	1,22 vols.	1,38 vols.
ΔV corregido	----	0,92 vols.	1,03 vols.
Volumen muestra	20ml	20ml	20ml
Titulante	Etanol 96°	Etanol 96°	Etanol 96°

Se observa:

1. Para todo fin práctico, la síntesis efectuada en presencia de etanol hasta 3,4M (por arriba de esta valor el complejo es insoluble) no modifica el perfil molecular en lo relativo a sus puntos nube, final y ancho de distribución. Parece ser indiferente, marcando fuerte diferencias con el comportamiento de los complejos Fe-sorbitol y Fe-gluconato.
2. Tanto las preparaciones efectuadas en el seno de 1,7 y 3,4M de EtOH, calentadas a 120°C durante 30 minutos, se inestabilizan coagulando un magma férrico, tal como sucede en la Referencia RC26-C (sin alcohol)

C) Síntesis en el seno de metanol acuoso

Como se recordará, el metanol puro es 24,7M. Por tanto:

1. Testigo sin metanol: se preparará el RC26-C al cual se lo titulará con metanol puro
2. B) en metanol 2M: en este caso, los 100ml de reacción contendrán 8,1ml de MeOH puro, y entonces, sobre 50ml de agua se adicionan
 -HCit anhidro: 1,72g
 - MeOH puro: 8,1ml
 FeCl₃ solución comercial: 2,5ml
 Na₂CO₃ anhidro: 4g
 Se afora a 100ml de solución final
3. En MeOH 4M: como antes, los 100ml finales contendrán 16,2ml MeOH y se sigue con el método expuesto en (B)
4. En MeOH 6M: contiene 24,3ml de MeOH puro

Se procede a la titulación metanólica de todas las muestras, obteniéndose la siguiente tabla:

Tabla N° 5.5: Titulación metanólica de las muestras A-B-C-D

Muestra	A (testigo)	B (2M)	C (4M)	D (6M)
p. nube	30ml: 1,5 vols	36ml: 1,80 vols	17ml: 0,85ml	12ml: 0,60 vols
p. final	48ml: 2,40 vols.	59ml: 2,95 vols.	43ml: 2,15 vols.	37ml: 1,85 vols.
ΔV	0,9 vols.	1,15 vols.	1,30 vols.	1,25 vols
Vol. muestra	20ml en todos los casos			
Titulante	Metanol puro			
P _n corregido	-----	1,72 vols.	1,20 vols.	1,1 vols.
p _f corregido	-----	2,70 vols.	2,76 vols.	2,76 vols.
ΔV corregido	-----	0,98 vols.	1,56 vols.	1,65 vols.

De acuerdo a lo tabulado, se observa:

- La síntesis efectuada en el seno de metanol acuoso a una concentración entre 0 y 6M demuestra que el perfil molecular se va ensanchando (muestras mas dispersas) conforme aumenta la molaridad de MeOH.
- Las preparaciones precipitan hidróxido férrico por calefacción
- En líneas generales, los puntos nube crecen hasta una molaridad de MeOH =2 (aparición de poblaciones de menor peso molecular) y luego descienden conforme aumenta la concentración del solvente orgánico, apareciendo incluso fracciones mas pesadas que la obtenidas en ausencia de metanol.
- La dispersidad (medida como ΔV corregido) crece con el aumento de la concentración de metanol. No se logra nada conducente efectuando la síntesis en el seno de metanol acuoso.

Referencias bibliográficas:

1. Giral, F.; Rohan, C.A. (1946); Productos Químicos y Farmacéuticos (Edit. Atlante, México DF): Citrato de Hierro y Quinina; III: 2058-2059
2. Hamm, R.E.; Shull, Ch.M.; Rant, D.M. (1954); Citrate complex with iron (III); JACS 76 (8): 2111-2114
3. Díaz, V.B. (2017); Complejos Terapéuticos Hierro- Carbohidratos; introducción a su síntesis y caracterización analítica (I Edición; ISBN 978-987-42-5501-3): 144-146; asequible desde www.victorbautistadiazquimico.com
4. Gautier-Luneau, I.; Merle, C.; Phanon, D.; Lebrun, C. et al. (2005); New trends in the chemistry of iron (III) citrate complexes: correlation between X-rays structures and solution species probed by electrospray mass spectrometry and kinetics of iron uptake from citrate by iron chelators; Chemistry 11(7): 2207-2219; doi: 10.1002/chem..200401087
5. Vukosav, P.; Mlakar, M.; Tomisic, V. (2012); Revision of iron (III)-citrate speciation in aqueous solution. Voltametric and spectrophotometric studies; Anal. Chim. Acta 745: 85-91; doi: 10.1016/j.aca.2012.07.036
6. Wada, S-I.; Ryu, T. (1999); Formation and properties of hidroxi iron (III) oligomer citrate complex; Soil Sci. and Plant Nutrition 45(3): 725-728; doi: 10.1080/00380768.1999.10415836
7. Silva, A.M.N.; Kong, X.; Parkin, M.C.; Cammack, R. et al. (2009); Iron (III) citrate speciation in aqueous solution; Dalton Transactions 40: 8616-8625; doi: 10.1039/B910970F
8. Li, H.; Su, J. (2018); Synthesis of ferric citrate complexes as potential draw solutes for forward osmosis; SF Journal of Material and Chem. Eng. Vol I Ed. I; article 1008 (5 pp)
9. Da Silva Assis, M.B.; Rezende Werneck, I.H.S.; Nestal de Moraes, G.; Seeman, F.S, et al. (2019); Citrate-capped iron oxide nanoparticles: ultrasound-assisted synthesis, structures and thermal properties; Mat. Res. Express 6: 045064
10. Medinger, J.; Nedyalkova, M.; Lattuada, M. (2021); Solvothermal synthesis combined with design of experiments–Optimization approach for magnetite nanocrystal dusters; Nanomaterials 11: 360 (19 pages); doi: 10.3390/nano11020360
11. Seraghni, N.; Belattar, S.; Mameri, Y.; Debbache, N. et al. (2012); Fe(III)-citrate-complex-induced photooxidation of 3 methylphenol in aqueous solution; Int. J. Photoenergy Vol. 2012 Article ID 630425, 10 pages; doi: 10.1155/2012/630425
12. Nelson, D.J.; Mosley, B.J. (2011); Iron preparation suitable for pharmaceutical formulation and process for the preparation thereof; US Patent Appl. 2011 0021629 A1
13. Ando, K.; Manta, N. (2017); Iron (III)-citrate substantially free of beta-iron hydroxide oxide; US Patent 9624155 B2

14. Hsiao, Y-M.; Chin, H-H.; Wang Y-CH. (2005); Pharmaceutical grade ferric citrate; US Patent 6903235 B2
15. Chan, K.; Town, W. (2015); Pharmaceutical-grade ferric citrate for medical use; European Patent EP 1931689 B1
16. Ganz, T.; Bino, A.; Salusky, I.B. (2019); Mechanism of action and clinical attributes of Auryxia® (Ferric Citrate); *Drugs* 79: 957-968; doi: 10.1007/s40625-019-01125-w
17. RC27 (25 Mar 2023); reporte interno de ensayos llevados a cabo por el autor.
18. RC28 (26 Mar 2023); reporte interno
19. RC29 (7 Oct 2023); reporte interno

Capítulo N°6

Complejo Hierro (III)- Fructosa

6.1) Introducción

El complejo hierro(III)-fructosa, también conocido como *fructosa férrica*, *fructose-iron complex compound with potassium*, *FerritoseTM* y *CB 302 (Calbiochem)* es un complejo cuya preparación data de 1962-1963 (1) (2), y cuya definición como “Ferric Fructose” (INN; USAN) así como su fórmula estructural tentativa datan del año 1968 (3). Su fórmula mínima ($C_6H_{10}FeO_7^-$) presenta un peso molecular de 250Da, aunque naturalmente, el material tiene características poliméricas. Sus métodos técnicos de obtención han sido discutidos recientemente en un libro que data del año 2017 (4).

En una de las primeras publicaciones sobre el tema, Charley et al. (2) establecen las condiciones específicas de pH y concentración de reactivos para la formación del complejo, estableciendo que a pH 9 el complejo presenta una relación molar de 2Fe/2Fructosa/1Na, y que presenta una estructura oligomérica (esto es, de bajo peso molecular) dado que atraviesa fácilmente una membrana de diálisis; sin embargo, debe entenderse que el complejo no se forma únicamente a pH alcalino, ya que la estabilidad del complejo a pH ácido también se encuentra informada (5), presentando una relación molar similar a la encontrada a pH básico (1Fructosa/1Fe). Es interesante por demás la revisión cuidadosa de las primeras patentes de invención presentadas por Saltman y Charley posteriormente discutidas (4) dada su detallada prolijidad, claridad y presentación de conclusiones, las cuales siguen siendo perfectamente válidas a la fecha. Como en los casos anteriores, se han publicado autorizadas revisiones bibliográficas sobre el estado del arte de las aplicaciones de nanopartículas superparamagnéticas de óxidos de hierro (SPION por sus siglas en inglés) en la Medicina y en el Diagnóstico Médico (6), y de hecho, la European Medicines Agency (EMA) tiene como permanente preocupación los requerimientos que los productos nanocoloidales a base de hierro deben presentar con referencia al producto innovador cuando se desarrollan bajo la forma de biosimilares, en tanto se trata de Drogas Complejas No Biológicas (7) (para diferencias entre drogas genéricas y biosimilares, véase (8)). Esto sucede no sin fundamento, pues durante la última década se han presentado destacados estudios sobre la influencia del hierro (administrado en forma de complejos nanoestructurados) en el desarrollo temprano de enfermedades neurodegenerativas (Alzheimer, Parkinson) debido a su participación en reacciones de tipo Fenton, con la producción concomitante de radicales oxigenados oxidantes y fuertemente reactivos, tal como el $OH^\bullet$, los cuales generan daño y alteraciones microestructurales sobre macromoléculas y organelas a través del stress oxidativo (9).

Con respecto a la dependencia extrema de la conformación estructural del complejo en función de las condiciones de reacción, no puede decirse nada que no haya sido detallado para el caso de otros complejos tratados en el presente texto y en la bibliografía de referencia (10), también examinados en (4). Más aún, si la síntesis del complejo incluye etapas de calefacción en medio alcalino, la formación de productos caramelizados y sus intermedios (por ejemplo, hidroximetil furfural) debe ser tenida muy en cuenta, no sólo porque los caramelos son de por sí de naturaleza coloidal, sino porque operan como coadyuvantes a la estabilización de la partícula férrica en el sistema (4). Tempranamente, Imamura y Kawamoto (11) reportaban que la formación de estos complejos por reacción en medio alcalino presentaba aspectos cuestionables y que la posibilidad de la oxidación alcalina del azúcar no había sido tenida debidamente en cuenta (la promoción de la conversión de

los azúcares a 5 hidroximetil furfural y ácido levulínico se encuentra a la fecha, plenamente confirmada (12)).

De lo expuesto, resulta claro que la reducción del Fe(III) a Fe(II) puede ser mediada por el carácter reductor de los caramelos citados y de sus productos intermedios, y también por el carácter reductor de la fructosa misma; sin embargo, aunque tal autoreducción aparece efectivamente en el sistema hierro-fructosa, su tasa de reacción no parece ser suficientemente determinante para la depolimerización del complejo (13).

Pulla Rao y colaboradores informaron en el año 1994 una interesante síntesis del complejo hierro(III)-fructosa en medio orgánico (metanólico) totalmente anhidro, siendo probablemente los precursores de este tipo de síntesis en el seno de solventes orgánicos anhidros; el método es elegante y sencillo, pero hasta donde obra en el conocimiento del autor, nunca fue utilizado para la producción del complejo a escala técnica.

Lo cierto es que, a pesar de que las principales exigencias a la síntesis de nanopartículas férricas (sean éstas magnéticas o no) sea la producción de materiales con tamaño de partícula controlado y moderada distribución del tamaño “molecular” (10), este autor no ha podido encontrar publicaciones que exploren la generación de métodos sintéticos para la obtención de complejos hierro(III)-fructosa de bajo índice de polidispersidad o incluso monodispersos; en efecto, en la bibliografía de referencia no constan detalles de distribución de pesos moleculares y medidas correspondientes de los cocientes M_w/M_n (índice de polidispersidad), por lo menos acorde al buen saber y entender de quien escribe, *y por lo tanto, el desarrollo de tales métodos por parte del autor presentan un criterio de novedad y de no-obviedad, reclamando por tanto su autoría.*

Como quiera que sea, y a los fines prácticos que persigue este estudio, puede ser prudente acentuar las características de preparación y las diferentes condiciones en las que se practica la síntesis, a saber:

- La obtención del complejo Fe-Fructosa aparece reportada tempranamente por Charley et al. (1) (2) y por Saltman y Charley (15)
- En sus líneas fundamentales, existe un acuerdo generalizado sobre las condiciones de reacción (2) (11) (13) (15), a saber:
 - A) La relación molar de fructosa/Fe debe ser de 10/1 o superior.
 - B) La síntesis ocurre en medio fuertemente alcalino, aproximadamente pH 11.
 - C) El $\text{Fe}(\text{OH})_3$ es un intermedio de rápida desaparición en el seno de la solución, porque la subida de pH en presencia del azúcar conduce directamente a la complejación; en algunos casos, se encuentra informada la reacción del azúcar con $\text{Fe}(\text{OH})_3$ muy recientemente preparado (15).
 - D) En ningún caso se practica la calefacción final del complejo formado, dado que es bien conocido el fenómeno de la reducción del Fe(III) por la fructosa con la formación concomitante de productos de oxidación del monosacárido (11) (13), y

porque la calefacción en medio alcalino conlleva la formación 5-hidroximetilfurfural (12) (16) (17). Debe tenerse en cuenta que en condiciones alcalinas y bajo calefacción, los carbohidratos originan la formación de ácidos orgánicos, tal como el ácido levulínico (12), fórmico, acético, hidroxibutírico, etc. (18) (22) (23) (24). Más aún, en la calefacción alcalina de los carbohidratos (y sobre todo los mono y disacáridos reductores) generan la formación de caramelos, los cuales presentan también un carácter reductor. Tempranamente, en el año 1919 ya se había caracterizado al caramelos como una mezcla compleja de anhídridos denominados caramelanos, caramelenos y caramelinós, presentes en los más variados tipos de caramelos (17) (18). Actualmente se encuentran bien descritas la química de los procesos de caramelización, deshidratación, polimerización, resificación con aparición de olefinización del producto y formación de dianhídridos, que se producen durante el proceso de calefacción alcalina del carbohidrato, así como la naturaleza coloidal del caramelo, o por lo menos de algunas de sus fracciones constituyentes, y por lo tanto, resulta ser coloide protector (funcionalizante) de otras fracciones y de las partículas hidrofóbicas, estabilizando el coloide hidrófobo de oxi-hidróxido férrico (18); de hecho, la aparición de caramelos durante la síntesis de complejos hierro (III)-carbohidratos se revela fácilmente por el olor de la solución acuosa del complejo cuando egresa de la síntesis (19). La formación de caramelos y de melanoides en la calefacción de azúcares reductores, así como el ya citado carácter fuertemente coloidal de estas sustancias han sido confirmados por distintos grupos de estudio en diferentes épocas (18) (20) (24). El caramelo formado, de composición por demás compleja, puede ser aislado (precipitación con paraaldehído y etanol) e identificado por medio del empleo de reacciones coloreadas, tales como las de Anthor o Jaegerschmidt, bien detalladas largo tiempo atrás (21) y muy empleadas por el experto en el arte.

6.2) Parte Experimental

6.2.1) Materiales utilizados:

- Solución comercial de FeCl_3 ya descrita en (3.2.1)
- NaOH 4M
- Fructosa anhidra 99,5% (Química Oeste S.A.; Buenos Aires)
- Etanol 96° uso farmacéutico (Farmacopea Nacional Argentina VII Edición)
- Metanol anhidro puro

6.2.2) Complejo Hierro (III)- Fructosa: preparación de acuerdo a métodos ya publicados (25)

El autor toma como base un procedimiento adaptado de US Patent 3074927 (15), pero modificado para trabajar a una concentración de Fe de 5mg/ml

6.2.2.1) Preparación de acuerdo a la referencia (15)

Se ha decidido trabajar a una concentración de Fe de 5mg/ml (0,090M), por lo que en 100ml de reacción habrá 0,009 moles Fe. Si se opera a una relación molar fructosa/Fe = 10/1, se tiene que 0,090M Fe es equivalente con 0,90M fructosa, y por lo tanto, en 100ml de solución de reacción se

tendrá Fe= 500mg= 2,5ml solución comercial; para la fructosa, el peso correspondiente será 16,2 g fructosa en los 100ml finales de reacción. Para 100ml de solución final y a constancia de concentración de Fe, los pesos de fructosa serán así:

Tabla N° 6.1: Relaciones molares y pesos en 100ml de reacción

Muestra	Relac. Molar Fruc./Fe	Peso fructosa	Moles fructosa	Moles Fe	Solución FeCl ₃	M NaCl
RC30-A	10/1	16,2g	0,090	0,0090	2,5ml	0,29M
RC30-B	5/1	8,1	0,045	0,090	“	“
RC30-C	2/1	3,24	0,018	0,090	“	“
RC30-D	1/1	1,62	0,009	0,090	“	“
RC30-E	0,5/1	0,81	0,0045	0,090	“	“

Se procede entonces a la síntesis de cada uno de los complejos, con las cantidades estipuladas en la tabla anterior:

1. En 80ml de agua se disuelven:

Fructosa anhidra 16,2g

FeCl₃ solución comercial 2,5ml= 0,500g Fe

Se gotea rápidamente NaOH 4M bajo agitación en csp alcanzar pH 10: se consumen 8,0ml NaOH 4M

Se observa que durante la adición del NaOH, en ningún momento aparece precipitado alguno, se compleja directamente dando la solución roja característica. Se afora a 100ml con agua: se observa que en el plazo de 10 minutos comienzan a aparecer tonalidades verdosas, lo que indica incipiente reducción del hierro por la fructosa (aparición de Fe(II)).

2. Relación fructosa/Fe 5/1
3. Relación fructosa/Fe 2/1
4. Relación fructosa/Fe 1/1

5. Relación fructosa/Fe 0,5/1: en este caso, el ppdo se disuelve a totalidad en 2hrs; por debajo de esta relación molar el material permanece turbio sin solubilizarse toralmente. Por lo tanto, la relación fruc/Fe= 0,5/1 es la mínima posible para la formación del complejo.

Se procede a la titulación alcohólica de cada preparado:

Tabla N° 6.2: Titulación alcohólica de cada preparado

Muestra	A	B	C	D	E
Punto nube	36,5ml (1,82Vol)	31,5ml (1,58vol)	25ml (1,25 vol)	17,5ml (0,88 vol)	9ml (0,45vol)
Punto final	57ml (2,85 vol)	48ml (2,40 vol)	42ml (2,10vol)	37ml (1,85vol)	35ml (1,75 vol)
ΔV	1,03 vol.	0,82 vol.	0,85 vol.	0,97	1,30
Vol. muestra	En todos los casos, 20ml				
Titulante	Etanol 96°				

Se procede a efectuar un **ensayo de calefacción**; siendo las muestras B y C las mas promisorias en lo relativos a los menores valores de $\Delta V \approx Q$, cada una de ellas se calienta en baño de agua a ebullición durante 30 minutos; egresa una solución verdinegra (Fe^{++}), totalmente reducida por la fructosa y sus productos de degradación alcalina, y con fuerte olor a caramelo. Se demuestra así que estas soluciones no pueden ser calentadas. Mas aún, luego de 3 horas de reposo, la totalidad de los preparados presentan destellos verdosos; estas observaciones están en total acuerdo con la referencia (11).

Se obtienen las siguientes conclusiones:

1. Conforme aumenta la relación molar fructosa/Fe, el punto nube se hace cada vez mayor, lo que indica la aparición de fracciones cada vez mas pesadas conforme desciende la relación molar citada.
2. El ΔV , que se lo asimila a la dispersidad Q, tiene un mínimo valor para una relación molar Fructosa/Fe= 5, solo ligeramente menor que para una relación molar de 2. Se puede decir que para un mínimo valor de ΔV , la relación molar debe estar comprendida entre 2 y 5. Por debajo y por arriba de estas relaciones, el ΔV se hace cada vez mayor, indicando el aumento de la dispersidad del producto.

3. Como se ha puntualizado, la solución de estos complejos no se puede calentar, ocurriendo inmediatamente la reducción del férrico a ferroso.
4. La mínima relación molar aceptable para la formación del complejo es fruc./Fe= 0,5.

6.2.2.2) Síntesis a menor concentración de hierro (26)

Para este ensayo, y para los que siguen, se elige la preparación RC30-B, la cual presenta una relación molar fructosa/Fe, concomitante con la mínima dispersión obtenida ($\Delta V=0,82$).

A) Ensayo a una concentración de Fe de 2,5mg/ml

En 80ml de agua se disuelven:

Fructosa anhidra 4,0g

Solución comercial férrica: 1,25ml

NaOH 4M: 4ml goteados rápidamente (csp pH 10)

Se afora con agua a 100ml de solución y se reserva.

B) Ensayo a Fe 1,25mg/ml

Se procede idénticamente que en el anterior A, adicionando en este caso 0,625ml de solución férrica comercial junto con 2g fructosa y 2,0 ml NaOH 4M.

Se mantiene así la misma proporción molar Fruc./Fe= 5, mientras que desciende la concentración de Fe y la salinidad generada.

A los fines de claridad, se tiene:

Ensayo	Conc. Fe	[NaCl]
RC30-B	5mg/ml	0,29
A	2,5mg/ml	0,15
B	1mg/ml	0,072

Se procede a la titulación alcohólica de las muestras:

Tabla N° 6.3: Titulación alcohólica de las muestras

Muestra	Testigo RC30-B	RC31-A	RC31-B
P. nube	31,5ml (1,58 Vol.)	36ml (1,8 vol.)	48ml (2,4 vol.)
p.final ΔV	48ml (2,4 vol.) 0,82 vol.	64ml (3,2 vol.) 1,40 vol.	85ml (4,25 vol.) 1,85 vol.
Vol. muestra	20ml	20ml	20ml
titulante	Etanol 96°		

Observaciones:

1. A medida que desciende la concentración de Fe (III), el punto nube aumenta, evidenciando la desaparición de fracciones de alto peso molecular.
2. El $\Delta V \approx Q$ se hace cada vez mayor, en función del descenso de la concentración férrica; vale decir que, en conjunto, con el descenso de la concentración de Fe(III) el complejo toma menos peso molecular adquiriendo mayor polidispersidad; o lo que es lo mismo, la polidispersidad disminuye con el aumento de la concentración de Fe(III).

6.2.2.3) Aumento de la fuerza iónica en el seno de reacción (27)

El cálculo estequiométrico ya explicado revela que la salinidad de NaCl es 0,29M para una concentración de Fe=5mg/ml. Obviamente, la muestra RC30-B es el punto de partida y en los otros, se irá agregando NaCl en cantidad suficiente para lograr una concentración de NaCl de 1,5 y 3M total. El procedimiento es como sigue:

A) NaCl 1,5M

En 80ml de agua se disuelven:

Fructosa anhidra: 8,1g

NaCl: csp 1,5M

Solución comercial férrica: 2,5ml

NaOH 4M: 8ml

Procediendo como se viene detallando

B) En NaCl 3M

Se observa que el ppdo generado no se disuelve, produciendo un saltig-out del complejo: Pero por lo demás, se cataliza notablemente la reducción del Fe(III) a Fe(II) por efecto de la salinidad; con lo cual, este ensayo B es inconducente. De hecho, experimentalmente se comprueba que la precipitación del complejo por salinidad (salting-out) se produce a una concentración 2,2M de NaCl (aparición del punto nube).

Se procede a titular el material:

Tabla N° 6.4: Titulación de las muestras obtenidas

Muestra	A	Testigo RC30-B
p. nube	27ml= 1,35vol.	31,5ml= 1,58vol.
p.final	44ml= 2,20vol.	48ml= 2,40vol.
ΔV	0,85 vol.	0,82vol.
[NaCl]	1,5	0,3
Vol. Muestra	20 ml en cada caso	
Titulante	Etanol 96°	Etanol 96°

Conclusiones:

1. La salinidad de NaCl se puede aumentar hasta un máximo de 2,2M para esta concentración de Fe(III). Lugo de esta molaridad, se produce el salting-out del complejo.
2. Conforme aumenta la molaridad de NaCl, el complejo presenta la aparición de fracciones más pesadas pero sin alteración visible de la polidispersidad, lo cual parece un efecto notable.

6.2.2.4) Síntesis en el seno de etanol acuoso (28)

El etanol 96° es 17,0M, y por lo tanto, para obtener 2M en el seno de los 100ml de reacción, se tendrá que dosificar 11,76ml EtOH 96°.

A los fines de claridad, se tiene:

[EtOH]	ml EtOH 96°/100ml reacción
2M	11,76ml
4M	23,5ml
6M	35,3ml
8M	47,0ml

El testigo sin alcohol será la referencia RC30-B

A) En EtOH 2M: sobre 11,76ml de alcohol 96° se agrega agua en cantidad suficiente para aforar a 80ml, y se adiciona:

Fructosa anhidra 8,1g

FeCl₃ solución comercial 2,5ml

NaOH 4M 8,0ml

Se afora a 100ml con agua

B- C- D) Se preparan de la misma manera, pero con los volúmenes de EtOH 96° indicados en la lista anterior. Se procede a la titulación alcohólica de las muestras.

Tabla N° 6.5: Titulación etanólica de las muestras

Muestras	RC30-B	A (2M)	B (4M)	C (6M)	D (8M)
p. Nube	31,5ml (1,58 vol.)	33,7ml (1,68vol)	26ml (1,30 vol)	17,3ml (0,87 vol)	11,6ml (0,58 vol)
p. Final	48ml (2,40 vol)	55,0 ml (2,75 vol.)	38ml (1,90vol.)	30ml (1,50vol.)	20ml (1vol)
ΔV	0,82	1,07	0,6	0,63	0,58
pn corregido	-----	2,04vol.	2vol.	1,87vol	1,98vol
Pf corregido	-----	3,24vol.	2,79vol.	2,84vol.	2,77vol.
ΔV corregido	-----	1,20vol.	0,79vol.	0,97vol.	0,79vol.
Vol. muestra	En todos los casos 20ml				
titulante					
	EtOH 96°				

Se observa:

No parece haberse encontrado datos claros sobre la influencia de la presencia de EtOH y del aumento de su M en el ΔV corregido que se asimila a polidispersidad. De la misma manera, los puntos nube, en términos generales, son consistentes, y en todos los casos son más altos lo que evidencia la desaparición de fracciones pesadas generándose complejos de menor peso molecular. Sin embargo, no parece que el aumento de la concentración de etanol tenga un efecto importante sobre los valores de puntos nube corregidos.

6.2.2.5) Síntesis en el seno de metanol acuoso

El metanol puro es 24,7M por lo que para preparar distintas diluciones acuosas se sigue el siguiente esquema

[CH ₃ OH]	ml metanol/100ml solución acuosa
2M	8,1ml
4M	16,2ml
6M	24,3ml
8M	32,4M

El testigo sin metanol será la referencia RC30-B a la cual se la titulará con metanol.

- A) Testigo sin metanol
- B) En el seno de metanol 2M
- C) En el seno de metanol 4M
- D) En el seno de metanol 6M
- E) En el seno de metanol 8M

Se observa:

1. El testigo sin metanol presenta un punto nube de 104ml, lo que para 20ml de muestra equivale a 5,2 vol. El punto final no puede ser determinado pues el material queda suspendido coloidalmente por lo menos frente al agregado de hasta 10vol.
2. En las muestras B-C-D-E, no aparece siquiera el punto nube ni con el agregado de hasta 10vol. de metanol
3. Es evidente que la técnica titulométrica no puede emplearse en esta experimentación.

Referencias bibliográficas

- 1) Stitt, C., Charley, P.J.; Butt, E.M.; Saltman, P. (1962); Rapid introduction of iron deposition in spleen and liver with an iron-fructose chelate; Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 110: 70-71; doi: 10.3181/00379727-110-27426
- 2) Charley, P.J.; Sarkar, B.; Stitt, C.F.; Saltmann, P. (1963); Chelation of iron by sugars; Bioch. Bioph. Acta 69: 313-321; doi: 10.1016/0006-3002(63)91264-2
- 3) Ferric Fructose; Council on Drugs, List N° 69: New Names; JAMA (May 27, 1968) 204 (9): 156; downloaded on 20 Sept. 2010 from www.jama.com
- 4) Díaz, V.B. (2017); Complejos Terapéuticos Hierro-Carbohidratos; introducción a su síntesis y caracterización analítica (I Edición; ISBN 978-987-42-5501-3): 79-92; asequible desde www.victorbautistadiazquimico.com
- 5) Sarkar, B.; Saltman, P.; Benson, S.; Adamson, A. (1964); The stability constant of iron^{III}-fructose at acid pH; J. Inorg. and Nuclear Chem. 26 (9): 1551-1554; doi: 10.1016/0022-1902(64)80043-9
- 6) Srikanth Vallabani, N.V.; Singh, S. (2018); Recent advances and future prospects of iron oxide nanoparticles in biomedicine and diagnostics; Biotech. 8: 279; doi: 10.1007/s13205-018-1286-2
- 7) European Medicines Agency (EMA) (2015); Reflection paper on the data requirement for intravenous iron-based nano-colloidal products developed with reference to an innovator medicinal product; EMA/CHMP/SWP/620008/2012; Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (26 March 2015)
- 8) Díaz, V.B. (2017); opus cit.: 67-77
- 9) Yarjanli, Z.; Ghaedl, K.; Esmaeili, A.; Rahgozar, S.; Zarrabi, A. (2017); Iron oxide nanoparticles may damage to the neural tissue through iron accumulation, oxidative stress and protein aggregation; BMC Neurosci. 18: 51; doi: 10.1186/s12868-017-0369-9
- 10) Sivakumar, D.; Rafi, M.M.; Sathyasulan, B.; Prem Nazeer, K.M. and others (2017); Synthesis and characterization of superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONs) stabilized by glucose, fructose and sucrose; Int. J. Nanodimens. 8 (3): 257-264
- 11) Imamura, T.; Kawamoto, H. (1974); Preparation of iron (III)-sugar complexes; J. Fac. Fish. Anim. Husbandry (Hiroshima Univ.) 13: 181-188
- 12) Jiang, Y.; Yang, L.; Bohn, Ch.M.; Li, G. et al. (2013); Speciation and kinetic study of iron promoted sugar conversion to 5-hydroxymethylfurfural (HMF) and levulinic acid (LA); Organic Chem. Frontiers 00: 1-3 (9 pages); doi: 10.1039/x0xx00000x
- 13) Bates, G.; Hegenauer, J.; Renner, J.; Saltman, P. (1973); Complex formation, polymerization and autoreduction in the ferric fructose system; Bioinorg. Chem. 2: 311-327

- 14) Pulla Rao, Ch.; Geetha, K.; Raghavan, M.S.S. (1994); Fe (III) complexes of D-glucose and D-fructose; *Biometals* 7: 25-29; doi: 10.1007/BF00205190
- 15) Saltman, P.D. ; Charley, P.J. (1963); metallic complexes of reducing sugars; US Patent 3074927
- 16) Kowalsky, S.; Lukasiewicz, M.; Duda-Chodak, A.; Ziek, G. (2013); 5 Hydroxymethyl 2 furfural (HMF)- heat induced formation, occurrence in food and biotransformation- a review; *Pol. J. Food Nutrition Sci.* 63(4): 207-225; doi: 10.2478/v10222-012-0082-4
- 17) Moretton, C. (2009); Analyse del caramels liquid: developement et validation de nouvelles methods basées sur la chromatographie en phase liquid bidimensionnelle (LC-LC); These de Doctorate (Univ. Claude Bernard; Lyon): 9-35; <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00675449>
- 18) Gillet, T.R. (1982); “Color y no azúcares coloreados” en “Principios de Tecnología Azucarera” (Honig, P. ed.; CECSA, México, IV edición): 206-264
- 19) Sacchi, S.; Montorsi, M.; Maroni, E. (2008); Process for the preparation of trivalent iron complexes with mono, di and polysaccharides; US Patent Appl. 2008/0207558 A1
- 20) Sapronov, A.R.; Kharin, S.E.; Parshina, T.A. (1969); *Izv. Vtssh. Uchebn. Zaved; Sakh. Prom.* 43(12): 24-28 (en ruso); *Chem. Abstracts* 72, pag. 106: 113039 Z (1970)
- 21) Villavecchia, V. (1949); *Tratado de Química Analítica Aplicada* (Edit. Gustavo Gili, Barcelona, III edición); II: 207-341
- 22) Finar, I.L. (1975); *Química orgánica* (Edit. Alhambra, III edición; I: 237-272
- 23) El Khadem, H.S. (1988); *Carbohydrate Chemistry; Monosaccharides and their oligomers* (Acad. Press): 101-188
- 24) Tomasik, P.; Pakasisnsky, M.; Wiejak, S. (1989); “The thermal decomposition of carbohydrates. Part I: The decomposition of mono, di and oligosaccharides” in *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry* (Tipson, R.S.; Horton, D. eds; Academic Press; ISBN 0-12-007247-5) 47: 203-270
- 25) RC30 (2023); reporte interno
- 26) RC31 (2023); reporte interno
- 27) RC32 (2023); reporte interno
- 28) RC33 (2023); reporte interno

Conclusiones Finales

1. Desde el comienzo, se debe resaltar que lo expuesto debe ser constatado por los especialistas correspondientes utilizando los excelentes métodos modernos de análisis y determinación estructural, a los cuales el autor no ha tenido ningún tipo de acceso. Víctor B. Díaz es conciente de todas las limitaciones y fuentes de error que su trabajo contiene, sin embargo, es lo mejor que ha podido realizar, y cree que es posible haber aportado un rumbo a ser explorado por los especialistas ya mencionados.
2. Se han logrado productos poco dispersos, o por lo menos, de dispersividad reducida respecto de los productos standard, sobre todo en el caso de los complejos férricos del sorbitol y del gluconato. Esto se ha logrado por síntesis en seno hidrometanólico o hidroetanólico con el concurso de temperatura.
3. El método es sencillo, asequible a prácticamente cualquier tipo de instalación de síntesis farmacéutica.
4. De ser confirmado, el método permite obtener estos principios activos con mayor rendimiento, puesto que evitaría etapas de refinación y tallado de pesos moleculares en los que están basados los métodos actuales de obtención de estos productos farmacéuticos comerciales.
5. *Si esto es así, los productos finales deberían tener un costo menor debido a la elevación de rendimiento, permitiendo una mayor accesibilidad a la población necesitada de tales productos terapéuticos.*
6. En todos los casos se han estudiado distintas variables para efectuar la mejor síntesis posible, por ejemplo, influencia de la relación molar complejante/hierro, determinación de la menor concentración molar, efecto de la salinidad en el seno de reacción, síntesis en medios hidrorgánicos, acople de métodos que permitan obtener el objetivo deseado, etc. En este sentido, los métodos han sido afinados y puestos a punto tanto como se pudo.
7. En cada caso se detallan las conclusiones particulares para cada complejante y para cada condición de síntesis: Las mismas se pueden encontrar detalladas en color.
8. *El anhelo del autor, además de lo expuesto en [5], ha sido encontrar una ley general que permitiera el descenso del índice de polidispersidad para todo tipo de complejantes. Esto no pudo ser encontrado. En el caso de los complejos hierro-citrato y hierro-fructosa, los esfuerzos por hallar tales métodos han sido infructuosos. En estos casos, las dificultades encontradas se hallan bien detalladas en el texto.*

Final Conclusions

1. From the beginning, it should be emphasized that the above should be verified by the corresponding specialists using the excellent modern methods of analysis and structural determination, to which the author has not had any access. Victor B. Díaz is aware of all the limitations and sources of error that his work contains, however, it is the best he has been able to do, and he believes that it is possible to have contributed with a direction to be explored by the aforementioned specialists.
2. Low dispersed products have been achieved, or at least, of reduced dispersivity with respect to the standard products, especially in the case of the ferric complexes of sorbitol and gluconate. This has been achieved by synthesis in hydromethanolic or hydroethanolic media with the help of temperature.
3. The method is simple, accessible to practically any type of pharmaceutical synthesis facility.
4. If confirmed, the method allows obtaining these active principles with higher yields, since it would avoid refining and molecular weight cutting steps on which the current methods for obtaining these commercial pharmaceutical products are based.
5. *If this is so, the final products should have a lower cost due to the higher yield, allowing greater accessibility to the population in need of such therapeutic products.*
6. In all cases, different variables have been studied in order to achieve the best possible synthesis, e.g. influence of the complexant/iron molar ratio, determination of the lowest molar concentration, effect of salinity on the reaction media, synthesis in hydroorganic media, coupling of methods to obtain the desired objective, etc. In this sense, the methods have been fine-tuned as much as possible.
7. In each case, the particular conclusions for each complexing agent and for each synthesis condition are detailed in color.
8. *The author's wish, in addition to what is stated in [5], has been to find a general law that would allow the decrease of the polydispersity index for all types of complexants. In the case of iron-citrate and iron-fructose complexes, efforts to find such methods have been unsuccessful. In these cases, the difficulties encountered are well detailed in the text.*