



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 364 136**

51 Int. Cl.:

C08B 31/18 (2006.01)

C08B 30/18 (2006.01)

A61K 33/26 (2006.01)

A61K 47/48 (2006.01)

A61K 31/295 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03769422 .1**

96 Fecha de presentación : **20.10.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1554315**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.07.2005**

54

Título: **Complejos de carbohidrato-hierro solubles en agua, preparación de los mismos y medicamentos que los contienen.**

30

Prioridad: **23.10.2002 DE 102 49 552**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.08.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.08.2011

73

Titular/es: **VIFOR (International) AG.**
Rechenstrasse 37, Postfach
9001 St. Gallen, CH

72

Inventor/es: **Geisser, Peter;**
Philipp, Erik y
Richle, Walter

74

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 364 136 T3

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

DESCRIPCIÓN

Complejos de carbohidrato-hierro solubles en agua, preparación de los mismos y medicamentos que los contienen.

Objeto de la presente invención son los complejos de carbohidrato-hierro, solubles en agua, que son adecuados para la terapia de las anemias ferropénicas, así como su preparación, los medicamentos que los contienen y su utilización en la profilaxis o terapia de anemias ferropénicas. Los medicamentos son adecuados especialmente para su administración parenteral.

Las anemias condicionadas por deficiencia de hierro se pueden tratar terapéutica o profilácticamente por administración de medicamentos que contienen hierro. Para ello, es conocido el empleo de complejos de carbohidrato-hierro. Un preparado frecuentemente administrado con éxito en la praxis se basa en un complejo de sacarosa-hidróxido de hierro(III) soluble en agua (Danielson, Salmonson, Derendorf, Geisser, Drug Res., vol. 46 : 615 – 621. 1996). En el estado de la técnica, para la administración parenteral se describen también complejos de dextrano-hierro, así como complejos en base a pululanos de difícil acceso (documento WO 02/46241), los cuales se tienen que preparar a presión, a elevadas temperaturas e incorporando etapas de hidrogenación. Otros complejos de carbohidrato-hierro son habituales para su administración oral.

A partir del documento GB 1111929 se conoce un procedimiento para la preparación de preparados de hierro coloidales. Del documento DE 3443251 se conoce un agente diagnóstico para su administración en el diagnóstico por NMR, el cual contiene complejos ferromagnéticos. Del documento US 3821192 se conoce un procedimiento para la preparación de complejos de hierro y dextrina, maltosa o glucosa. Del documento US 3086009 se conoce un procedimiento para la preparación de un complejo de hierro con almidón hidrolizado. Del documento CH 423744 se conoce un procedimiento para la preparación de compuestos complejos de hierro con dextrinas oxidadas, no descritas con más detalle.

La presente invención se ha planteado el problema de poner a disposición un preparado de hierro administrable preferentemente por vía parenteral, el cual comparativamente se puede esterilizar de forma sencilla; hasta el momento, los preparados basados en sacarosa o, respectivamente, dextrano, administrables parenteralmente, sólo eran estables hasta temperaturas de 100°C, por lo que se dificultaba la esterilización. Además de esto, el preparado conforme a la invención que se ha de poner a disposición, debe presentar una toxicidad reducida y evitar los peligrosos choques anafilácticos inducibles por el dextrano. El preparado que se ha de poner a disposición debe presentar también una elevada estabilidad del complejo, de manera que haga posible una elevada dosis de administración o, respectivamente, una elevada velocidad de administración. El preparado de hierro también se debe poder preparar sin complejidad especial a partir de productos de partida obtenibles de manera sencilla.

Se ha puesto de manifiesto que este problema se soluciona por medio de complejos de carbohidrato-hierro(III) con un peso molecular medio Mw de 80 kDa hasta 400 kDa, basados en los productos de oxidación de las maltodextrinas. Por tanto, un objeto de la invención lo constituyen los complejos de carbohidrato-hierro solubles en agua, que se pueden obtener a partir de una solución acuosa de una sal de hierro(III) y una solución acuosa del producto de oxidación de una o varias maltodextrinas con una solución acuosa de hipoclorito a un valor del pH alcalino de, por ejemplo, 8 a 12, de modo que en el caso de emplear una maltodextrina cuyo equivalente en dextrosa se sitúa en 5 a 20, y en el caso de emplear una mezcla de varias maltodextrinas el equivalente en dextrosa de la mezcla se sitúa en 5 a 20 y el equivalente de dextrosa de las maltodextrinas individuales que participan en la mezcla se sitúa en 2 a 40.

Otro objeto de la invención lo constituye un procedimiento para la preparación de los complejos de carbohidrato-hierro conformes a la invención, en el cual una o varias maltodextrinas en solución acuosa se oxida con una solución acuosa de hipoclorito a un valor alcalino del pH de, por ejemplo, 8 a 12, y la solución obtenida se hace reaccionar con la solución acuosa de una sal de hierro(III), de modo que en el caso de emplear una maltodextrina cuyo equivalente de dextrosa se sitúa en 5 a 20, y en el caso de emplear una mezcla de varias maltodextrinas el equivalente de dextrosa de la mezcla se sitúa en 5 a 20 y el equivalente de dextrosa de las maltodextrinas individuales que participan en la mezcla se sitúa en 2 a 40.

Las maltodextrinas utilizables son productos de partida de fácil acceso que se pueden obtener comercialmente.

Para la preparación de los ligandos de los complejos conformes a la invención, las maltodextrinas en solución acuosa se oxidan con solución de hipoclorito.

Por ejemplo, son adecuadas las soluciones de hipocloritos alcalinos, tal como solución de hipoclorito de sodio. Se pueden emplear soluciones habituales en el comercio. Las concentraciones de las soluciones de hipoclorito se sitúan, por ejemplo, en al menos 13% en peso, preferentemente en el orden de 13 a 16% en peso, calculado en cada caso como cloro activo. Las soluciones se emplean preferentemente en una cantidad tal, que se oxidan aproximadamente 80 a 100%, de preferencia aproximadamente 90% de un grupo aldehído por molécula de maltodextrina. De esta manera se disminuye en aproximadamente 20% o menos, preferentemente 10% o menos la capacidad de reducción condicionada por las proporciones de glucosa de las moléculas de maltodextrina.

La oxidación tiene lugar en solución alcalina, por ejemplo a valores de pH de 8 a 12, por ejemplo 9 a 11. Para la oxidación se puede trabajar, por ejemplo, a temperaturas del orden de 15 a 40°C, preferentemente 25 a 35°C. Los tiempos de reacción se sitúan, por ejemplo, en el orden de 10 minutos a 4 horas, por ejemplo 1 a 1,5 horas.

5 Por el modo de proceder descrito, el grado de despolimerización de las maltodextrinas empleadas se mantiene en un mínimo. Sin emitir una teoría vinculante, se supone que la oxidación tiene lugar predominantemente en el grupo aldehído en posición final (o respectivamente grupo acetal o semiacetal) de las moléculas de maltodextrina.

10 También es posible catalizar la reacción de oxidación de las maltodextrinas. Para ello es adecuada la adición de iones bromuro, por ejemplo en forma de bromuros alcalinos, por ejemplo bromuro de sodio. La cantidad de bromuro añadida no es crítica. Se mantiene lo más baja posible para obtener un producto final (complejo de Fe) que se pueda purificar de la manera más fácil posible. Son suficientes cantidades catalíticas. Tal como se ha mencionado, la adición de bromuro es ciertamente posible, pero no necesaria.

15 Además de esto, también es posible utilizar para la oxidación de las maltodextrinas, por ejemplo el conocido sistema de oxidación ternario hipoclorito/bromuro alcalino/2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo (TEMPO). El modo de proceder de oxidar las maltodextrinas bajo catálisis de bromuros alcalinos o, respectivamente con el sistema ternario TEMPO, se describe por ejemplo por Thaburet et al. In Carbohydrate Research 330 (2001) 21 – 29; el modo de proceder allí descrito se puede aplicar conforme a la invención.

20 Para la preparación de los complejos conformes a la invención, las maltodextrinas oxidadas obtenidas se hacen reaccionar en solución acuosa con una sal de hierro(III). Para ello, las maltodextrinas oxidadas se pueden aislar y disolver de nuevo; sin embargo, las soluciones acuosas obtenidas de las maltodextrinas oxidadas se pueden utilizar también directamente para su elaboración posterior con soluciones acuosas de hierro(III).

Como sales de hierro(III) se pueden utilizar sales solubles en agua de ácidos orgánicos o inorgánicos o mezclas de ellos, tales como halogenuros, por ejemplo cloruro y bromuro, o sulfatos. Se utilizan preferentemente sales fisiológicamente inocuas. De modo particularmente preferido se utiliza una solución acuosa de cloruro de hierro(III).

25 Se ha puesto de manifiesto, que la presencia de iones cloruro repercute favorablemente sobre la formación de los complejos. Éstos últimos se pueden añadir, por ejemplo, en forma de cloruros solubles en agua, como los cloruros de metal alcalino, por ejemplo cloruro de sodio, cloruro de potasio o cloruro de amonio. Tal como ya se mencionó, el hierro (III) se emplea preferentemente en forma de cloruro.

30 Para la reacción, la solución acuosa de la maltodextrina oxidada se puede mezclar, por ejemplo, con una solución acuosa de la sal de hierro(III). En este caso, se trabaja preferentemente de tal modo que el valor del pH de la mezcla de maltodextrina oxidada y sal de hierro(III) es, durante la mezclado e inmediatamente después, primero fuertemente ácido o, respectivamente, tan bajo que no se presente hidrólisis alguna de la sal de hierro(III), por ejemplo 2 o inferior, para evitar una precipitación no deseada de hidróxidos de hierro. En el caso de emplear cloruro de hierro(III), generalmente no es necesaria adición alguna de ácido, puesto que las soluciones acuosas de cloruro de hierro(III) pueden ser, por sí mismas, lo suficientemente ácidas. Una vez efectuada la mezclado, el valor del pH se puede incrementar, por ejemplo, a valores de orden de magnitud igual o mayor de 5, por ejemplo hasta 11, 12, 13 o 14. El incremento del valor del pH se efectúa preferentemente de forma lenta o progresiva, lo que puede tener lugar, por ejemplo, añadiendo primero una base débil hasta, por ejemplo, un pH de aproximadamente 3; a continuación se puede seguir neutralizando entonces con una base más fuerte. Como base débil entran en consideración, por ejemplo, los carbonatos o bicarbonatos alcalinos o alcalinotérreos, tales como carbonato o bicarbonato de sodio y de potasio o amoniaco. Bases fuertes son, por ejemplo los hidróxidos alcalinos o alcalinotérreos tales como los hidróxidos de sodio, de potasio, de calcio o de magnesio.

La reacción se puede favorecer por calentamiento. Por ejemplo, se pueden aplicar temperaturas del orden de magnitud de 15°C hasta la temperatura de ebullición. Es preferible aumentar la temperatura paulatinamente. Así, por ejemplo, se puede elevar primero a aproximadamente 15 a 70°C y aumentar paulatinamente hasta la ebullición..

45 Los tiempos de reacción son, a modo de ejemplo, del orden de magnitud de 15 minutos a varias horas, por ejemplo 20 minutos a 4 horas, a modo de ejemplo de 25 a 70 minutos, por ejemplo 30 a 60 minutos.

50 La reacción puede tener lugar en el intervalo ligeramente ácido, por ejemplo a valores de pH del orden de 5 a 6. Pero se ha puesto de manifiesto que es conveniente, aunque no necesario, elevar el valor del pH en el transcurso de la formación del complejo a valores más altos, hasta 11, 12, 13 o 14. Para finalizar la reacción el valor del pH se puede volver a bajar entonces, por ejemplo, al mencionado orden de medida de 5 a 6. Como ácidos se pueden emplear ácidos orgánicos e inorgánicos o mezclas de ellos, especialmente hidrácidos halogenados tales como cloruro de hidrógeno o, respectivamente, ácido clorhídrico acuoso.

55 Tal como se mencionó, la formación del complejo se favorece en general por calentamiento. Por ejemplo, en el caso de la ejecución preferida, en la cual el valor del pH se incrementa en el transcurso de la reacción a intervalos superiores a 5 hasta 11 o 14, se trabaja primero a temperaturas bajas del orden de 15 a 70°C, por ejemplo 40 a 60°C, por ejemplo aproximadamente 50°C, después de lo cual, tras una nueva disminución del valor del pH por

ejemplo a valores del orden de al menos 5, se calienta paulatinamente a temperaturas superiores a 50°C hasta la temperatura de ebullición.

Los tiempos de reacción se sitúan en órdenes de magnitud de 15 minutos hasta varias horas y pueden variar según la temperatura de reacción. Al llevar a cabo el procedimiento aplicando entre medias valores de pH que se sitúan por encima de 5, se puede trabajar por ejemplo durante 15 a 70 minutos, por ejemplo 30 a 60 minutos en el valor del pH incrementado, por ejemplo a temperaturas de hasta 70°C, después de lo cual la reacción se puede seguir llevando a cabo tras disminuir el valor del pH al intervalo de medidas de al menos 5, durante 15 a 70 minutos más, por ejemplo 30 a 60 minutos a temperaturas hasta por ejemplo 70°C y eventualmente durante 15 a 70 minutos más, por ejemplo 30 a 60 minutos, a temperaturas más elevadas, hasta el punto de ebullición.

Una vez realizada la reacción la solución obtenida se puede enfriar, por ejemplo, hasta la temperatura ambiente y, eventualmente, diluir y eventualmente filtrar. Después de enfriar, el valor del pH se puede ajustar por adición de un ácido o una base en el punto neutro o ligeramente por debajo, por ejemplo a valores de 5 a 7. Como ácidos o bases se pueden utilizar, por ejemplo, los citados anteriormente para la reacción. Las soluciones obtenidas se purifican y se pueden utilizar directamente para la preparación de medicamentos. Pero también es posible aislar de la solución los complejos de hierro(III), por ejemplo por precipitación con un alcohol tal como un alcohol, por ejemplo etanol. El aislamiento también se puede efectuar por secado por rociado. La purificación se puede efectuar de manera habitual, especialmente para la separación de sales. Esto se puede efectuar, por ejemplo por ósmosis inversa, pudiéndose efectuar una ósmosis inversa de este tipo, por ejemplo antes del secado por rociado o antes del empleo directo en medicamentos.

Los complejos de carbohidrato-hierro(III) presentan, por ejemplo, un contenido en hierro de 10 a 40% en peso/peso, especialmente 20 a 35% en peso/peso. Se disuelven bien en agua. A partir de ellos se pueden preparar soluciones acuosas neutras con, por ejemplo 1% en peso/volumen hasta 20% en peso/volumen de contenido en hierro. Estas soluciones se pueden esterilizar térmicamente. El peso molecular medio Mw de los complejos así obtenidos es de 80 kDa hasta 400 kDa, preferentemente 80 a 350 kDa, de modo particularmente preferido hasta de 300 kDa (determinado mediante cromatografía de penetración en gel, como se describe por ejemplo por Geisser et al., In *Arzneim. Forsch/Drug Res.* 42(II), 12, 1439 – 1452 (1992), párrafo 2.2.5.).

Tal como se mencionó, a partir de los complejos conformes a la invención se pueden preparar soluciones acuosas. Éstas son adecuadas especialmente para su administración parenteral. Sin embargo, también se pueden administrar por vía oral o tópica. En contraposición con los preparados de hierro habituales hasta el momento, administrables parenteralmente, se pueden esterilizar a elevadas temperaturas, por ejemplo a 121°C y más, en tiempos de contacto cortos de, por ejemplo, aproximadamente 15 minutos alcanzando el valor $F_0 \geq 15$. A temperaturas más elevadas los tiempos de contacto son respectivamente más cortos. Los preparados conocidos hasta el momento se tenían que filtrar estérilmente a la temperatura ambiente y en parte se les tenía que añadir conservantes tales como alcohol bencílico o fenol. Estos aditivos no son necesarios conforme a la invención. Es posible envasar las soluciones de los complejos, por ejemplo en ampollas. Por ejemplo, las soluciones de 1 a 20% en peso, por ejemplo de 5% en peso se pueden envasar en recipientes tales como ampollas o ampollas perforables (viales) de por ejemplo 2 a 100 ml, por ejemplo de hasta 50 ml. La preparación de las soluciones administrables parenteralmente puede tener lugar de forma habitual, eventualmente utilizando conjuntamente los aditivos habituales para soluciones parenterales. Las soluciones se pueden formular de tal manera que puedan ser administradas como tales por inyección o como infusión, por ejemplo en solución de sal común. Para la administración oral o tópica se pueden formular preparados con los respectivos excipientes y coadyuvantes habituales.

Otro objeto de la invención lo constituyen, por tanto, los medicamentos acuosos que son adecuados especialmente para su administración parenteral, intravenosa, pero también intramuscular, así como para su administración oral o tópica y que especialmente se pueden utilizar para el tratamiento de anemias ferropénicas. Por tanto, otro objeto de la invención se refiere también a la utilización de los complejos de carbohidrato-hierro(III) conformes a la invención para el tratamiento y la profilaxis de anemias ferropénicas o, respectivamente, para la preparación de medicamentos especialmente para el tratamiento parenteral de anemias ferropénicas. Los medicamentos son adecuados para su empleo en medicina humana y veterinaria.

Las ventajas que resultan de los complejos de carbohidrato-hierro conformes a la invención son las elevadas temperaturas de esterilización ya mencionados anteriormente, las cuales van acompañadas de una escasa toxicidad, así como de un reducido riesgo de choque anafiláctico. La toxicidad de los complejos conformes a la invención es muy baja. La DL_{50} se sitúa por encima de 2000 mg Fe/kg en comparación con la DL_{50} de los complejos de pululano conocidos, la cual se sitúa en 1400 mg Fe/kg. Por la gran estabilidad de los complejos puestos a disposición conforme a la invención es posible incrementar la velocidad de administración, así como también las dosis. De esta manera es posible administrar los medicamentos conformes a la invención parenteralmente en forma de dosis única. Una dosis única de este tipo puede contener por ejemplo 500 a 1000 mg de hierro; se puede administrar, por ejemplo, en el transcurso de 1 hora. Otra ventaja más se encuentra en la fácil disponibilidad de las maltodextrinas utilizadas como productos de partida, en cuyo caso se trata, por ejemplo, de aditivos comerciales habituales en la industria alimentaria.

En la presente descripción y en los ejemplos siguientes se determina gravimétricamente los equivalentes de dextrosa. Para ello, las maltodextrinas en solución acuosa se hacen reaccionar bajo ebullición con solución de Fehling. La reacción tiene lugar cuantitativamente, es decir hasta que ya no se produce decoloración alguna de la solución de Fehling. El óxido de cobre(I) precipitado se seca a 105°C hasta la constancia de peso y se determina gravimétricamente. A partir de los valores obtenidos se calcula el contenido en glucosa (equivalente de la dextrosa) en forma de % de peso/peso de la sustancia seca de maltodextrina. Se puede trabajar, por ejemplo, con las siguientes soluciones: 25 ml de solución de Fehling I, mezclada con 25 ml de solución de Fehling II; 10 ml de solución acuosa de maltodextrina (10% en mol/vol) (solución de Fehling I: 34,6 g de sulfato de cobre(II) disueltos en 500 ml de agua; solución de Fehling II: 173 g de tartrato de sodio potasio y 50 g de hidróxido de sodio, disueltos en 400 ml de agua).

Ejemplo 1

100 g de maltodextrina (equivalente de dextrosa 9,6, determinado gravimétricamente) se disuelven a 25°C, bajo agitación, en 300 ml de agua y por adición de 30 g de solución de hipoclorito de sodio (13 a 16% en peso de cloro activo) se oxidan a pH 10.

15 A 352 g de solución de cloruro de hierro(III) (12% en peso/peso de Fe) se añaden, bajo agitación (agitador de aletas) a la temperatura ambiente primero la solución de maltodextrina oxidada y, después, 554 g de solución de carbonato de sodio (17,3% en peso/peso).

20 Después, tras la adición de lejía de sodio, se ajusta un pH 11, la solución se calienta a 50°C y se mantiene 30 minutos a 50°C. Después, por adición de ácido clorhídrico se acidifica hasta un pH 5 a 6, la solución se mantiene a 50°C durante 30 minutos más y después se calienta a 97 – 98°C y se mantiene 30 minutos a esta temperatura. Después de enfriar la solución hasta la temperatura ambiente, se ajusta el valor del pH a 6 – 7 por adición de lejía de sodio.

La solución se filtra acto seguido por un filtro estéril y se examina en cuanto a sedimentos. Después se aísla el complejo por precipitación con etanol en la relación 1 : 0,85, y se seca en vacío a 50°C.

25 Se obtienen 125 g (correspondientes a 87% del valor teórico) de un polvo pardo, amorfo, con un contenido en hierro de 29,3 % en peso/peso (calculado por vía complejométrica).

Peso molecular Mw 271 kDa.

Ejemplo 2

30 200 g de maltodextrina (equivalente de dextrosa 9,6, determinado gravimétricamente) se disuelven a 25°C, bajo agitación, en 300 ml de agua y por adición de 30 g de solución de hipoclorito de sodio (13 a 16% en peso de cloro activo) se oxidan a pH 10.

A 352 g de solución de cloruro de hierro(III) (12% en peso/peso de Fe) se añaden, bajo agitación (agitador de aletas) a la temperatura ambiente primero la solución de maltodextrina oxidada y, después, 554 g de solución de carbonato de sodio (17,3% en peso/peso).

35 Después, tras la adición de lejía de sodio, se ajusta un pH 11, la solución se calienta a 50°C y se mantiene 30 minutos a 50°C. Después, por adición de ácido clorhídrico se acidifica hasta un pH 5 a 6, la solución se mantiene a 50°C durante 30 minutos más y después se calienta a 97 – 98°C y se mantiene 30 minutos a esta temperatura. Después de enfriar la solución hasta la temperatura ambiente, se ajusta el valor del pH a 6 – 7 por adición de lejía de sodio.

40 La solución se filtra acto seguido por un filtro estéril y se examina en cuanto a sedimentos. Después se aísla el complejo por precipitación con etanol en la relación 1 : 0,85, y se seca en vacío a 50°C.

Se obtienen 123 g (correspondientes a 65% del valor teórico) de un polvo pardo, amorfo, con un contenido en hierro de 22,5 % en peso/peso (calculado por vía complejométrica).

Peso molecular Mw 141 kDa.

Ejemplo 3

100 g de maltodextrina (equivalente de dextrosa 9,6, determinado gravimétricamente) se disuelven a 25°C, bajo agitación, en 300 ml de agua y por adición de 30 g de solución de hipoclorito de sodio (13 a 16% en peso de cloro activo) y 0,7 g de bromuro de sodio se oxidan a pH 10.

50 A 352 g de solución de cloruro de hierro(III) (12% en peso/peso de Fe) se añaden, bajo agitación (agitador de aletas) a la temperatura ambiente primero la solución de maltodextrina oxidada y, después, 554 g de solución de carbonato de sodio (17,3% en peso/peso).

Después, tras la adición de lejía de sodio, se ajusta un pH 6,5, la solución se calienta a 50°C y se mantiene 60 minutos a 50°C. Después, por adición de ácido clorhídrico se acidifica hasta un pH 5 a 6, la solución se mantiene a 50°C durante 30 minutos más y después se calienta a 97 – 98°C y se mantiene 30 minutos a esta temperatura. Después de enfriar la solución hasta la temperatura ambiente, se ajusta el valor del pH a 6 – 7 por adición de lejía de sodio.

5 La solución se filtra acto seguido por un filtro estéril y se examina en cuanto a sedimentos. Después se aísla el complejo por precipitación con etanol en la relación 1 : 0,85, y se seca en vacío a 50°C.

Se obtienen 139 g (correspondientes a 88% del valor teórico) de un polvo pardo, amorfo, con un contenido en hierro de 26,8 % en peso/peso (calculado por vía complejométrica).

10 Peso molecular Mw 140 kDa.

Ejemplo 4

15 Una mezcla de 45 g de maltodextrina (equivalente de dextrosa 6,6, determinado gravimétricamente) y 45 g de maltodextrina (equivalente de dextrosa 14,0 determinado gravimétricamente) se disuelve a 25°C, bajo agitación, en 300 ml de agua y por adición de 25 g de solución de hipoclorito de sodio (13 a 16% en peso de cloro activo) y 0,6 g de bromuro de sodio se oxida a pH 10.

A 352 g de solución de cloruro de hierro(III) (12% en peso/peso de Fe) se añaden, bajo agitación (agitador de aletas) a la temperatura ambiente primero la solución de maltodextrina oxidada y, después, 554 g de solución de carbonato de sodio (17,3% en peso/peso).

20 Después, tras la adición de lejía de sodio, se ajusta un pH 11, la solución se calienta a 50°C y se mantiene 30 minutos a 50°C. Después, por adición de ácido clorhídrico se acidifica hasta un pH 5 a 6, la solución se mantiene a 50°C durante 30 minutos más y después se calienta a 97 hasta 98°C y se mantiene 30 minutos a esta temperatura. Después de enfriar la solución hasta la temperatura ambiente, se ajusta el valor del pH 6 a 7 por adición de lejía de sodio.

25 La solución se filtra acto seguido por un filtro estéril y se examina en cuanto a sedimentos. Después se aísla el complejo por precipitación con etanol en la relación 1 : 0,85, y se seca en vacío a 50°C.

Se obtienen 143 g (correspondientes a 90% del valor teórico) de un polvo pardo, amorfo, con un contenido en hierro de 26,5 % en peso/peso (calculado por vía complejométrica).

Peso molecular Mw 189 kDa.

Ejemplo 5

30 90 g de maltodextrina (equivalente de dextrosa 14,0, determinado gravimétricamente) se disuelven a 25°C, bajo agitación, en 300 ml de agua y por adición de 35 g de solución de hipoclorito de sodio (13 a 16% en peso de cloro activo) y 0,6 g de bromuro de sodio se oxida a pH 10.

35 A 352 g de solución de cloruro de hierro(III) (12% en peso/peso de Fe) se añaden, bajo agitación (agitador de aletas) a la temperatura ambiente primero la solución de maltodextrina oxidada y, después, 554 g de solución de carbonato de sodio (17,3% en peso/peso).

40 Después, por adición de lejía de sodio se ajusta un pH 11, la solución se calienta a 50°C y se mantiene 30 minutos a 50°C. Después, por adición de ácido clorhídrico se acidifica hasta un pH 5 a 6, la solución se mantiene a 50°C durante 30 minutos más y después se calienta a 97 hasta 98°C y se mantiene 30 minutos a esta temperatura. Después de enfriar la solución hasta la temperatura ambiente, se ajusta el valor del pH 6 a 7 por adición de lejía de sodio.

La solución se filtra acto seguido por un filtro estéril y se examina en cuanto a sedimentos. Después se aísla el complejo por precipitación con etanol en la relación 1 : 0,85, y se seca en vacío a 50°C.

Se obtienen 131 g (correspondientes a 93% del valor teórico) de un polvo pardo, amorfo, con un contenido en hierro de 29,9 % en peso/peso (calculado por vía complejométrica).

45 Peso molecular Mw 118 kDa.

Ejemplo 6

50 Una mezcla de 45 g de maltodextrina (equivalente de dextrosa 5,4, determinado gravimétricamente) y 45 g de maltodextrina (equivalente de dextrosa 18,1 determinado gravimétricamente) se disuelve a 25°C, bajo agitación, en 300 ml de agua y por adición de 31 g de solución de hipoclorito de sodio (13 a 16% en peso de cloro activo) y 0,7 g de bromuro de sodio se oxida a pH 10.

A 352 g de solución de cloruro de hierro(III) (12% en peso/peso de Fe) se añaden, bajo agitación (agitador de aletas) a la temperatura ambiente primero la solución de maltodextrina oxidada y, después, 554 g de solución de carbonato de sodio (17,3% en peso/peso).

5 Después, tras la adición de lejía de sodio, se ajusta un pH 11, la solución se calienta a 50°C y se mantiene 30 minutos a 50°C. Después, por adición de ácido clorhídrico se acidifica hasta un pH 5 a 6, la solución se mantiene a 50°C durante 30 minutos más y después se calienta a 97 hasta 98°C y se mantiene 30 minutos a esta temperatura. Después de enfriar la solución hasta la temperatura ambiente, se ajusta el valor del pH 6 a 7 por adición de lejía de sodio.

10 La solución se filtra acto seguido por un filtro estéril y se examina en cuanto a sedimentos. Después se aísla el complejo por precipitación con etanol en la relación 1 : 0,85, y se seca en vacío a 50°C.

Se obtienen 134 g (correspondientes a 88% del valor teórico) de un polvo pardo, amorfo, con un contenido en hierro de 27,9 % en peso/peso (calculado por vía complejométrica).

Peso molecular Mw 178 kDa.

Ejemplo 7

15 100 g de maltodextrina (equivalente de dextrosa 9,6, determinado gravimétricamente) se disuelven a 25°C, bajo agitación, en 300 ml de agua y por adición de 29 g de solución de hipoclorito de sodio (13 a 16% en peso de cloro activo) y 0,7 g de bromuro de sodio se oxidan a pH 10.

20 A 352 g de solución de cloruro de hierro(III) (12% en peso/peso de Fe) se añaden, bajo agitación (agitador de aletas) a la temperatura ambiente primero la solución de maltodextrina oxidada y, después, 554 g de solución de carbonato de sodio (17,3% en peso/peso).

Después, tras la adición de lejía de sodio, se ajusta un pH 11 la solución se calienta a 50°C y se mantiene 30 minutos a 50°C. Después, por adición de ácido clorhídrico se acidifica hasta un pH 5 a 6, la solución se mantiene a 50°C durante 70 minutos más. Después de enfriar la solución hasta la temperatura ambiente, se ajusta el valor del pH 6 a 7 por adición de lejía de sodio.

25 La solución se filtra acto seguido por un filtro estéril y se examina en cuanto a sedimentos. Después se aísla el complejo por precipitación con etanol en la relación 1 : 0,85, y se seca en vacío a 50°C.

Se obtienen 155 g (correspondientes a 90% del valor teórico) de un polvo pardo, amorfo, con un contenido en hierro de 24,5 % en peso/peso (calculado por vía complejométrica).

Peso molecular Mw 137 kDa.

Ejemplo 8

30 126 g de maltodextrina (equivalente de dextrosa 6,6, determinado gravimétricamente) se disuelven a 25°C, bajo agitación, en 300 ml de agua y por adición de 24 g de solución de hipoclorito de sodio (13 a 16% en peso de cloro activo) y 0,7 g de bromuro de sodio se oxidan a pH 10.

35 A 352 g de solución de cloruro de hierro(III) (12% en peso/peso de Fe) se añaden, bajo agitación (agitador de aletas) a la temperatura ambiente primero la solución de maltodextrina oxidada y, después, 554 g de solución de carbonato de sodio (17,3% en peso/peso).

40 Después, tras la adición de lejía de sodio, se ajusta un pH 11, la solución se calienta a 50°C y se mantiene 30 minutos a 50°C. Después, por adición de ácido clorhídrico se acidifica hasta un pH 5 a 6, la solución se mantiene a 50°C durante 70 minutos más. Después de enfriar la solución hasta la temperatura ambiente, se ajusta el valor del pH 6 a 7 por adición de lejía de sodio.

La solución se filtra acto seguido por un filtro estéril y se examina en cuanto a sedimentos. Después se aísla el complejo por precipitación con etanol en la relación 1 : 0,85, y se seca en vacío a 50°C.

Se obtienen 171 g (correspondientes a 86% del valor teórico) de un polvo pardo, amorfo, con un contenido en hierro de 21,35 % en peso/peso (calculado por vía complejométrica).

45 Peso molecular Mw 170 kDa.

Comparación

En la siguiente comparación se equiparan las propiedades de complejos de carbohidrato-hierro conformes a la invención frente a un complejo de sacarosa-hierro habitual en el comercio. Se puede ver que es posible un

contenido incrementado de hierro, que se puede llevar a cabo un tratamiento térmico a elevada temperatura y que la toxicidad disminuye conforme a la invención (DL₅₀).

	Conforme a la invención	complejo de sacarosa-hidróxido de hierro
Contenido en Fe [%]	5,0	2,0
pH	5 – 7	10,5 – 11,0
Mw [kDa] ¹⁾	80 – 350	34 – 54
Tratamiento térmico	121°C/15'	100°C/35'
DL ₅₀ i.v., w.m. [mg de Fe/kg de peso corporal]	> 2000	> 200

REIVINDICACIONES

- 5 1. Complejo de carbohidrato-hierro soluble en agua con un peso molecular medio Mw de 80 kDa hasta 400 kDa, que se puede obtener a partir de una solución acuosa de una sal de hierro(III) y una solución acuosa del producto de oxidación de una o varias maltodextrinas con una solución acuosa de hipoclorito a un valor del pH en el intervalo alcalino, de modo que en el caso de emplear una maltodextrina cuyo equivalente en dextrosa se sitúa en 5 a 20, y en el caso de emplear una mezcla de varias maltodextrinas el equivalente en dextrosa de la mezcla se sitúa en 5 a 20 y el equivalente de dextrosa de las maltodextrinas individuales que participan en la mezcla se sitúa en 2 a 40.
- 10 2. Procedimiento para la preparación de un complejo de carbohidrato-hierro según la reivindicación 1, caracterizado porque una o varias maltodextrinas en solución acuosa se oxida con una solución acuosa de hipoclorito a un valor alcalino del pH, y la solución obtenida se hace reaccionar con la solución acuosa de una sal de hierro(III), de modo que en el caso de emplear una maltodextrina cuyo equivalente en dextrosa se sitúa en 5 a 20, y en el caso de emplear una mezcla de varias maltodextrinas el equivalente en dextrosa de la mezcla se sitúa en 5 a 20 y el equivalente de dextrosa de las maltodextrinas individuales que participan en la mezcla se sitúa en 2 a 40.
- 15 3. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque la oxidación de la maltodextrina o, respectivamente, de las maltodextrinas se lleva a cabo en presencia de iones bromuro.
4. Procedimiento según la reivindicación 2 o 3, caracterizado porque como sal de hierro(III) se utiliza cloruro de hierro(III).
- 20 5. Procedimiento según la reivindicación 2, 3 o 4, caracterizado porque la maltodextrina oxidada y la sal de hierro(III) se mezclan para dar una solución acuosa con un valor del pH tan bajo que no se produce hidrólisis alguna de la sal de hierro(III), después de lo cual el valor del pH se eleva a 5 hasta 12 por adición de una base.
6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 3 a 5, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo durante 15 minutos hasta varias horas a una temperatura de 15°C hasta el punto de ebullición.
7. Medicamento que contiene la solución acuosa de un complejo de carbohidrato-hierro conforme a la reivindicación 1 u obtenido conforme a una de las reivindicaciones 2 a 6.
- 25 8. Medicamento conforme a la reivindicación 7, caracterizado porque se ha formulado para su administración parenteral u oral.
9. Complejos de carbohidrato-hierro de la reivindicación 1 u obtenidos conforme a una de las reivindicaciones 2 a 6 para su utilización como medicamento.
- 30 10. Utilización de los complejos de carbohidrato-hierro de la reivindicación 1 u obtenidos conforme a una de las reivindicaciones 2 a 6 para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de estado ferropénicos.
11. Complejo de carbohidrato-hierro soluble en agua conforme a la reivindicación 1 para el tratamiento o la profilaxis de estados ferropénicos.