

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 385 788**

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: **10194332 .2**  
96 Fecha de presentación: **20.10.2003**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2287204**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.02.2011**

54 Título: **Complejos hidrosolubles de hierro-hidrato de carbono, su fabricación y medicamentos que los contienen**

30 Prioridad:  
**23.10.2002 DE 10249552**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**31.07.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**31.07.2012**

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

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

74 Agente/Representante:  
**de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 385 788 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 hidrosolubles de hierro-hidrato de carbono, su fabricación y medicamentos que los contienen

5 Objetos de la presente invención son complejos hidrosolubles de hierro-hidrato de carbono, que son apropiados para el tratamiento de anemias ferropénicas, así como su fabricación, medicamentos que los contienen y su uso en la profilaxis o el tratamiento de anemias ferropénicas. Los medicamentos son especialmente adecuados para el uso parenteral.

10 Las anemias causadas por déficit de hierro se pueden tratar de forma terapéutica o profiláctica administrando medicamentos que contienen hierro. En este sentido, el uso de complejos de hierro-hidrato de carbono es conocido. Un preparado utilizado habitualmente con éxito en la práctica está basado en un complejo hidrosoluble de hidróxido de hierro (III)-sacarosa (Danielson, Salmonson, Derendorf, Geisser, *Drug Res.*, Vol. 46: 615-621, 1996). De acuerdo con el estado de la técnica, se describen también complejos de hierro-dextrano para administración parenteral, así como complejos basados en pululanos difícilmente asequibles (documento WO 02/46241), que deben ser preparados bajo presión, a temperaturas elevadas y con la participación de etapas de hidrogenación. Otros complejos de hierro-hidrato de carbono son bien conocidos para la administración por vía oral.

15 Por el documento GB 1111929 se conoce un procedimiento para fabricar preparados de hierro coloidales. Por el documento DE 3443251 se conoce un agente de diagnóstico para utilizar en el diagnóstico por RMN, que contiene complejos ferromagnéticos. Por el documento US 3821192 se conoce un procedimiento para fabricar complejos de hierro y dextrina, maltosa o glucosa. Por el documento US 3086009 se conoce un procedimiento para fabricar un complejo de hierro con un almidón hidrolizado. Por el documento CH 423744 se conoce un procedimiento para fabricar compuestos de complejos de hierro con dextrinas oxidadas, de los que no se ofrece más información.

20 La presente invención tiene como misión poner a disposición un preparado de hierro, preferentemente para administración parenteral, que pueda ser esterilizado de forma comparativamente sencilla; los preparados basados en sacarosa o dextrano existentes hasta la fecha, para administrar por vía parenteral, eran estables sólo hasta temperaturas de 100°C, lo cual dificultaba su esterilización. Adicionalmente, el preparado que se debe fabricar según la invención debe tener baja toxicidad y evitar el peligroso choque anafiláctico que puede inducir el dextrano. Asimismo, el preparado fabricado debe exhibir una elevada estabilidad de los complejos, que haga posible la administración de dosis altas o una elevada velocidad de administración. Igualmente, el preparado de hierro debe poder ser producido a partir de productos iniciales fácilmente obtenibles y sin necesidad de gastos especiales.

30 Se ha demostrado que esta tarea se resuelve por medio de complejos hidrosolubles de hierro-hidrato de carbono con un peso molecular medio en peso Mw de 80 kDa hasta 400 kDa, basados en productos de oxidación de maltodextrinas. Objetos de la invención son, por lo tanto, complejos hidrosolubles de hierro-hidrato de carbono que se pueden obtener a partir de una solución acuosa de sal de hierro (III) y una solución acuosa del producto de oxidación de una o múltiples maltodextrinas, con una solución acuosa de hipoclorito a un valor de pH de, por ejemplo, 8 hasta 12, en la que cuando se utiliza una maltodextrina, el equivalente de dextrosa es de 5 a 20 y, cuando se utiliza una mezcla de múltiples maltodextrinas, el equivalente de dextrosa de la mezcla es de 5 a 20, y el equivalente de dextrosa de las maltodextrinas individuales que intervienen en la mezcla es de 2 hasta 40.

35 Un objeto adicional de la invención es un procedimiento para fabricar los complejos de hierro-hidrato de carbono según la invención, en el que se oxidan una o múltiples maltodextrinas en solución acuosa a un valor de pH alcalino de, por ejemplo, 8 a 12 con una solución acuosa de hipoclorito, y la solución obtenida se hace reaccionar con la solución acuosa de una sal de hierro (III), en la cual cuando se usa una maltodextrina, el equivalente de dextrosa es de 5 a 20 y, cuando se usa una mezcla de múltiples maltodextrinas, el equivalente de dextrosa de la mezcla es de 5 a 20, y el equivalente de dextrosa de las maltodextrinas individuales que intervienen en la mezcla es de 2 hasta 40.

Las maltodextrinas que se utilizan son productos de partida fácilmente asequibles, que se pueden adquirir en el comercio.

45 Para la fabricación de los ligandos de los complejos según la invención se oxidan las maltodextrinas en solución acuosa con solución de hipoclorito. Resultan apropiadas, por ejemplo, soluciones de hipocloritos alcalinos tales como la solución de hipoclorito sódico. Se pueden utilizar soluciones disponibles en el comercio. Las concentraciones de las soluciones de hipoclorito se encuentran, por ejemplo, alrededor de 13% en peso, preferentemente en un intervalo de 13 hasta 16% en peso, descritas en todos los casos como cloro activo. Las soluciones se utilizan preferentemente de manera tal que se produce la oxidación de aproximadamente 80 hasta 100%, preferentemente de alrededor de 90% de grupos aldehído por molécula de maltodextrina. De este modo, se reduce la capacidad de reducción determinada por las partes de glucosa en la molécula de maltodextrina a aproximadamente 20% o menos, preferentemente 10% o menos.

55 La oxidación tiene lugar en solución alcalina, por ejemplo a valores de pH de 8 hasta 12, por ejemplo 9 hasta 11. Para la oxidación se puede trabajar, por ejemplo, a temperaturas dentro del intervalo de 15 hasta 40°C,

preferentemente 25 hasta 35°C. Los tiempos de reacción se encuentran, por ejemplo, dentro del intervalo de 10 minutos hasta 4 horas, por ejemplo, 1 hasta 1,5 horas.

5 Por medio del procedimiento descrito, el grado de despolimerización de las maltodextrinas utilizadas se mantiene dentro de valores mínimos. Sin atenerse a ninguna teoría, se asume que la oxidación se produce en los grupos aldehído situados en los extremos (por ejemplo, grupos acetal o semiacetal) de las moléculas de maltodextrina.

10 Asimismo, la reacción de oxidación de las maltodextrinas se puede catalizar. Con este fin, resulta apropiada la adición de iones bromuro, por ejemplo en forma de bromuros alcalinos, por ejemplo, bromuro sódico. La cantidad de bromuro que se agrega no es crítica. Se mantiene en los niveles más bajos que sea posible para obtener un producto final que sea fácil de purificar (complejo de Fe). Es suficiente emplear cantidades catalíticas. Como se ha mencionado, la adición de bromuro es posible, pero no imprescindible.

15 Adicionalmente, también es posible utilizar para la oxidación de las maltodextrinas, por ejemplo, el sistema de oxidación terciario conocido de hipoclorito/bromuro alcalino/2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo [TEMPO]. El procedimiento de oxidar maltodextrinas bajo la catálisis de bromuros alcalinos con los sistemas terciarios de TEMPO se explica, por ejemplo, en Thaburet et al., *Carbohydrate Research* 330 (2001), 21-29; el procedimiento descrito en esta publicación es el que se utiliza según la invención.

Para la fabricación de los complejos según la invención, se hacen reaccionar las maltodextrinas oxidadas obtenidas, en solución acuosa, con una sal de hierro (III). Para ello, las maltodextrinas oxidadas se pueden aislar y volver a disolver, si bien las soluciones acuosas de las maltodextrinas oxidadas se pueden utilizar también directamente para continuar su procesamiento de soluciones acuosas de hierro (III).

20 Como sales de hierro (III) se pueden emplear sales hidrosolubles de ácidos inorgánicos u orgánicos, o sus mezclas, tales como halogenuros, por ejemplo, cloruro y bromuro, o sulfatos. Preferentemente, se usan sales fisiológicamente aceptables. De manera especialmente preferida se utiliza una solución acuosa de cloruro de hierro (III).

25 Se ha comprobado que la presencia de iones cloruro ejerce una acción favorable sobre la formación del complejo. Estos iones se pueden agregar, por ejemplo, en forma de cloruros hidrosolubles tales como cloruros de metales alcalinos, por ejemplo, cloruro sódico, cloruro potásico o cloruro de amonio. Como se ha mencionado anteriormente, se prefiere utilizar el hierro (III) en forma de su cloruro.

30 Para la reacción se puede mezclar, por ejemplo, la solución acuosa de la maltodextrina oxidada con una solución acuosa de la sal de hierro (III). En este caso, se procede de manera que el valor de pH de la mezcla de maltodextrina oxidada y sal de hierro (III), tanto durante como inmediatamente después de la mezcla, sea en principio fuertemente ácido, o tan bajo que no se produzca la hidrólisis de la sal de hierro (III), es decir, que sea de 2 o menor por ejemplo, con el fin de impedir la precipitación no deseada de hidróxidos de hierro. Al utilizar cloruro de hierro (III) no es necesario, por lo general, agregar ningún ácido adicional, puesto que las soluciones acuosas de cloruro de hierro (III) pueden ser suficientemente ácidas por sí mismas. Después de haber realizado la mezcla, el valor de pH se puede aumentar, por ejemplo, hasta valores del orden de 5 o mayor, por ejemplo, hasta 11, 12, 13 o 35 14. La elevación del valor de pH se lleva a cabo, preferentemente, de manera lenta o gradual, lo que se puede lograr, por ejemplo, agregando inicialmente una base débil, por ejemplo hasta un pH de aproximadamente 3; a continuación, se puede proseguir la neutralización con una base más fuerte. Como base débil se toman en consideración, por ejemplo, carbonatos o bicarbonatos alcalinos o alcalino-térreos tales como carbonato o bicarbonato sódico y potásico, o amoniaco. Bases más fuertes son, por ejemplo, hidróxidos alcalinos o alcalino-térreos tales como 40 hidróxido de sodio, potasio, calcio o magnesio.

La reacción se puede favorecer mediante calentamiento. Por ejemplo, se pueden utilizar temperaturas en el intervalo de 15°C hasta la temperatura de ebullición. Se prefiere elevar la temperatura de forma gradual. De este modo, por ejemplo, se puede calentar inicialmente desde aproximadamente 15 hasta 70°C y aumentar la temperatura gradualmente hasta ebullición.

45 Los tiempos de reacción se encuentran, por ejemplo, dentro del intervalo de 15 minutos hasta varias horas, por ejemplo 20 minutos hasta 4 horas, por ejemplo de 25 hasta 70 minutos, por ejemplo 30 hasta 60 minutos.

50 La reacción se puede llevar a cabo en un medio ácido débil, por ejemplo a valores de pH en el intervalo de 5 hasta 6. Sin embargo, se ha demostrado que es recomendable, aunque no obligatorio, elevar el valor de pH en el transcurso de la formación del complejo a cifras de hasta 11, 12, 13 o 14. Para finalizar la reacción, se puede reducir entonces el valor de pH mediante la adición de ácido, por ejemplo hasta el intervalo citado de 5 o 6. Como ácidos se pueden utilizar ácidos inorgánicos u orgánicos, o mezclas de los mismos, en especial hidrácidos halogenados tales como cloruro de hidrógeno o ácido clorhídrico acuoso.

55 Como se ha mencionado, el calentamiento favorece en general la formación de complejos. Por ejemplo, en la forma de realización preferida, en la cual se incrementa el valor de pH en el curso de la reacción hasta más de 5 y hasta 11 o 14, se trabaja inicialmente a temperaturas bajas, en el intervalo de 15 hasta 70°C, por ejemplo 40 hasta 60°C, por

ejemplo, aproximadamente 50°C; después de una nueva disminución del valor de pH, por ejemplo en el intervalo de al menos 5, se aumenta gradualmente la temperatura por encima de 50°C hasta la temperatura de ebullición.

5 Los tiempos de reacción se encuentran en el intervalo de 15 minutos hasta varias horas y pueden variar en función de la temperatura de reacción. En la realización del procedimiento, con la aplicación durante esa fase de valores de pH situados por encima de 5, se puede trabajar, por ejemplo, durante 15 hasta 70 minutos, por ejemplo 30 hasta 60 minutos, con el valor de pH aumentado, por ejemplo a temperaturas de hasta 70°C, tras lo que la reacción, después de reducir el valor de pH a un valor de al menos 5, se puede llevar a cabo durante 15 hasta 70 minutos adicionales, por ejemplo 30 hasta 60 minutos, a temperaturas de hasta por ejemplo 70°C y, eventualmente, durante otros 15 a 70 minutos, por ejemplo 30 hasta 60 minutos, a temperaturas más altas de hasta el punto de ebullición.

10 Después de la reacción, la solución obtenida se puede enfriar, por ejemplo, a temperatura ambiente y, eventualmente diluirla y, en su caso, filtrarla. Después de enfriar, el valor de pH se puede ajustar, por medio de la adición de ácidos o bases, a un punto neutro o ligeramente menor, por ejemplo a valores de 5 hasta 7. Como ácidos o bases se pueden utilizar, por ejemplo, los anteriormente mencionados para llevar a cabo la reacción. Las soluciones obtenidas se purifican y se pueden usar directamente para la fabricación de medicamentos. No obstante, también es posible aislar los complejos de hierro (III) a partir de la solución, por ejemplo por precipitación con un alcohol tal como un alcohol, por ejemplo etanol. El aislamiento se puede realizar también por secado por pulverización. La purificación se puede efectuar de manera habitual, en especial por separación de sales. Esto se puede llevar a cabo, por ejemplo, por ósmosis de inversión, en donde una ósmosis de inversión de este tipo se puede efectuar, por ejemplo, antes del secado por pulverización, o antes de la aplicación directa en la obtención de medicamentos.

15 Los complejos de hierro (III)-hidrato de carbono obtenidos muestran, por ejemplo, un contenido de hierro de 10 hasta 40% en peso/peso, en especial de 20 hasta 35% en peso/peso. Son solubles 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 de hierro. Estas soluciones se pueden esterilizar por calor. El peso molecular medio en peso Mw de los complejos obtenidos de este modo asciende a 80 kDa hasta 400 kDa, preferentemente 80 hasta 350 kDa y, de forma especialmente preferida, hasta 300 kDa (determinado por cromatografía de permeación sobre gel, como la descrita, por ejemplo, por Geisser et al. en *Arzneim. Forsch/Drug Res.* 42(II), 12, 1439-1452 (1992), Sección 2.2.5).

25 Como se ha mencionado, también se pueden preparar soluciones acuosas a partir de los complejos según la invención. Éstas son especialmente apropiadas para la administración parenteral. Sin embargo, también se pueden utilizar por vía oral o tópica. Al contrario que los preparados de hierro de administración parenteral habituales hasta la fecha, se pueden esterilizar a temperaturas altas, por ejemplo, a 121°C o mayor, por medio de tiempos breves de contacto de, por ejemplo, aproximadamente 15 minutos, alcanzando  $F_0 \geq 15$ . A temperaturas más altas, los tiempos de contacto son correspondientemente menores. Los preparados conocidos hasta ahora debían ser esterilizados por filtración a temperatura ambiente, mezclándolos en parte con conservantes tales como alcohol bencílico o fenol.

30 Estos tipos de aditivos no son necesarios según la invención. Es posible envasar las soluciones de los complejos por ejemplo en ampollas. Por ejemplo, se pueden envasar soluciones de 1 hasta 20% en peso, por ejemplo 5% en peso, en recipientes tales como ampollas o viales de, por ejemplo, 2 hasta 100 ml, por ejemplo de hasta 50 ml. La fabricación de las soluciones de administración parenteral se puede llevar a cabo de manera habitual, eventualmente con la co-utilización de los aditivos habituales para soluciones parenterales. Las soluciones se pueden formular de tal modo que pueden ser administradas como tales por inyección o en forma de infusión, por ejemplo, en solución salina fisiológica. Para la administración por vía oral o tópica se pueden formular preparados con los correspondientes excipientes y coadyuvantes habituales.

35 Objeto adicional de la invención son, por lo tanto, medicamentos acuosos aptos en especial para administración parenteral, intravenosa o también intramuscular, así como para la administración oral o tópica y que se pueden utilizar principalmente en el tratamiento de anemias ferropénicas. Por consiguiente, un objeto adicional de la invención hace referencia también al uso de los complejos de hierro (III)-hidrato de carbono según la invención para el tratamiento y la profilaxis de anemias ferropénicas, o para la preparación de medicamentos para el tratamiento, especialmente por vía parenteral, de anemias ferropénicas. Los medicamentos son apropiados para el uso en medicina humana y veterinaria.

40 Las ventajas derivadas de los complejos de hierro (III)-hidrato de carbono según la invención son las altas temperaturas de esterilización ya anteriormente mencionadas, que se asocian con una toxicidad baja y un menor riesgo de choques anafilácticos. La toxicidad de los complejos según la invención es muy baja. La  $DL_{50}$  es mayor que 2.000 mg de Fe/kg en comparación con la  $DL_{50}$  de los complejos de pululanos conocidos, que es del orden de 1.400 mg de Fe/kg. Debido a la elevada estabilidad de los complejos preparados según la invención resulta posible

45 incrementar las velocidades de administración así como la dosificación. De esta forma, es posible administrar el medicamento según la invención por vía parenteral en forma de una dosis única. Una dosis única de esta clase puede comprender, por ejemplo, 500 hasta 1.000 mg de hierro; se puede administrar, por ejemplo, en el curso de 1 hora. Una ventaja adicional radica en la fácil disponibilidad de las maltodextrinas usadas como productos iniciales, que constituyen, por ejemplo, aditivos comerciales habitualmente empleados en la industria de los alimentos.

En la presente descripción y en los ejemplos que aparecen a continuación los equivalentes de dextrosa se determinan por gravimetría. A tal efecto, las maltodextrinas en solución acuosa se hacen reaccionar con solución de Fehling a ebullición. La reacción se lleva a cabo de forma cuantitativa, es decir, hasta la desaparición total de la decoloración de la solución de Fehling. El óxido de cobre (I) se seca a 105°C hasta peso constante y se determina por gravimetría. A partir de los valores obtenidos se calcula el contenido de glucosa (equivalente de dextrosa) como % en peso/peso de la sustancia seca de maltodextrina. A modo de ejemplo, se puede trabajar 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 moles/volumen) (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 potasio y sodio, y 50 g de hidróxido sódico, disueltos en 400 ml de agua).

#### Ejemplo 1

En 300 ml de agua se disuelven a 25°C con agitación 100 g de maltodextrina (9,6 equivalentes de dextrosa, determinado por gravimetría) y se oxida a pH 10 por medio de la adición de 30 g de solución de hipoclorito sódico (13 hasta 16% en peso de cloro activo).

A 352 g de una solución de cloruro de hierro (III) (12% en peso/peso de Fe) se agregan, bajo agitación (agitadora de paletas) y a temperatura ambiente, en primer lugar la solución oxidada de maltodextrina y, a continuación, 554 g de solución de carbonato sódico (17,3% en peso/peso).

A continuación, mediante la adición de sosa cáustica se ajusta a un pH de 11, la solución se calienta a 50°C y se mantiene a 50°C durante 30 minutos. Seguidamente, a través de la adición de ácido clorhídrico, se acidifica a un pH de 5 hasta 6, la solución se mantiene a 50°C durante 30 minutos adicionales y, a continuación, se calienta a 97-98°C, manteniéndola a esta temperatura durante 30 minutos. Después de enfriar la solución a temperatura ambiente, se ajusta el valor de pH a 6-7 por la adición de sosa cáustica.

Entonces, la solución se filtra a través de un filtro de esterilización y se comprueba la presencia de sedimentos. A continuación, el complejo se aísla por precipitación con etanol en una proporción de 1:0,85, y se seca al vacío a 50°C.

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

Peso molecular Mw 271 kDa.

#### Ejemplo 2

En 300 ml de agua se disuelven a 25°C con agitación 200 g de maltodextrina (9,6 equivalentes de dextrosa, determinado por gravimetría) y se oxida a pH 10 por medio de la adición de 30 g de solución de hipoclorito sódico (13 hasta 16% en peso de cloro activo).

A 352 g de una solución de cloruro de hierro (III) (12% en peso/peso de Fe) se agregan, bajo agitación (agitadora de paletas) y a temperatura ambiente, en primer lugar la solución oxidada de maltodextrina y, a continuación, 554 g de solución de carbonato sódico (17,3% en peso/peso).

A continuación, mediante la adición de sosa cáustica se ajusta a un pH de 11, la solución se calienta a 50°C y se mantiene a 50°C durante 30 minutos. Seguidamente, a través de la adición de ácido clorhídrico, se acidifica a un pH de 5 hasta 6, la solución se mantiene a 50°C durante 30 minutos adicionales y, a continuación, se calienta a 97-98°C, manteniéndola a esta temperatura durante 30 minutos. Después de enfriar la solución a temperatura ambiente, se ajusta el valor de pH a 6-7 por la adición de sosa cáustica.

Entonces, la solución se filtra a través de un filtro de esterilización y se comprueba la presencia de sedimentos. A continuación, el complejo se aísla por precipitación con etanol en una proporción de 1:0,85, y se seca al vacío a 50°C.

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

Peso molecular Mw 141 kDa.

#### Ejemplo 3

En 300 ml de agua se disuelven a 25°C con agitación 100 g de maltodextrina (9,6 equivalentes de dextrosa, determinado por gravimetría) y se oxida a pH 10 por medio de la adición de 30 g de solución de hipoclorito sódico (13 hasta 16% en peso de cloro activo) y 0,7 g de bromuro sódico.

- A 352 g de una solución de cloruro de hierro (III) (12% en peso/peso de Fe) se agregan, bajo agitación (agitadora de paletas) y a temperatura ambiente, en primer lugar la solución oxidada de maltodextrina y, a continuación, 554 g de solución de carbonato sódico (17,3% en peso/peso).
- 5 A continuación, mediante la adición de sosa cáustica se ajusta a un pH de 6,5, la solución se calienta a 50°C y se mantiene a 50°C durante 60 minutos. Seguidamente, a través de la adición de ácido clorhídrico, se acidifica a un pH de 5 hasta 6, la solución se mantiene a 50°C durante 30 minutos adicionales y, a continuación, se calienta a 97-98°C, manteniéndola a esta temperatura durante 30 minutos. Después de enfriar la solución a temperatura ambiente, se ajusta el valor de pH a 6-7 por la adición de sosa cáustica.
- 10 Entonces, la solución se filtra a través de un filtro de esterilización y se comprueba la presencia de sedimentos. A continuación, el complejo se aísla por precipitación con etanol en una proporción de 1:0,85, y se seca al vacío a 50°C.
- Se obtienen 139 g (correspondientes a 88% del valor teórico) de un polvo amorfo de color pardo, con un contenido de hierro de 26,8% en peso/peso (calculado por complexometría).
- Peso molecular Mw 140 kDa.
- 15 Ejemplo 4
- En 300 ml de agua se disuelven a 25°C con agitación una mezcla de 45 g de maltodextrina (6,6 equivalentes de dextrosa, determinado por gravimetría) y 45 g de maltodextrina (14,0 equivalentes de dextrosa, determinado por gravimetría), y se oxida a pH 10 por medio de la adición de 25 g de solución de hipoclorito sódico (13 hasta 16% en peso de cloro activo) y 0,6 g de bromuro sódico.
- 20 A 352 g de una solución de cloruro de hierro (III) (12% en peso/peso de Fe) se agregan, bajo agitación (agitadora de paletas) y a temperatura ambiente, en primer lugar la solución oxidada de maltodextrina y, a continuación, 554 g de solución de carbonato sódico (17,3% en peso/peso).
- 25 A continuación, mediante la adición de sosa cáustica se ajusta a un pH de 11, la solución se calienta a 50°C y se mantiene a 50°C durante 30 minutos. Seguidamente, a través de la adición de ácido clorhídrico, se acidifica a un pH de 5 hasta 6, la solución se mantiene a 50°C durante 30 minutos adicionales y, a continuación, se calienta a 97-98°C, manteniéndola a esta temperatura durante 30 minutos. Después de enfriar la solución a temperatura ambiente, se ajusta el valor de pH a 6 hasta 7 por la adición de sosa cáustica.
- 30 Entonces, la solución se filtra a través de un filtro de esterilización y se comprueba la presencia de sedimentos. A continuación, el complejo se aísla por precipitación con etanol en una proporción de 1:0,85, y se seca al vacío a 50°C.
- Se obtienen 143 g (correspondientes a 90% del valor teórico) de un polvo amorfo de color pardo, con un contenido de hierro de 26,5% en peso/peso (calculado por complexometría).
- Peso molecular Mw 189 kDa.
- Ejemplo 5
- 35 En 300 ml de agua se disuelven a 25°C con agitación 90 g de maltodextrina (14,0 equivalentes de dextrosa, determinado por gravimetría) y se oxida a pH 10 por medio de la adición de 35 g de solución de hipoclorito sódico (13 hasta 16% en peso de cloro activo) y 0,6 g de bromuro sódico.
- 40 A 352 g de una solución de cloruro de hierro (III) (12% en peso/peso de Fe) se agregan, bajo agitación (agitadora de paletas) y a temperatura ambiente, en primer lugar la solución oxidada de maltodextrina y, a continuación, 554 g de solución de carbonato sódico (17,3% en peso/peso).
- 45 A continuación, mediante la adición de sosa cáustica se ajusta a un pH de 11, la solución se calienta a 50°C y se mantiene a 50°C durante 30 minutos. Seguidamente, mediante la adición de ácido clorhídrico, se acidifica a un pH de 5 hasta 6, la solución se mantiene a 50°C durante 30 minutos adicionales y, a continuación, se calienta a 97 hasta 98°C, manteniéndola a esta temperatura durante 30 minutos. Después de enfriar la solución a temperatura ambiente, se ajusta el valor de pH a 6 hasta 7 por la adición de sosa cáustica.
- Entonces, la solución se filtra a través de un filtro de esterilización y se comprueba la presencia de sedimentos. A continuación, el complejo se aísla por precipitación con etanol en una proporción de 1:0,85, y se seca al vacío a 50°C.
- 50 Se obtienen 131 g (correspondientes a 93% del valor teórico) de un polvo amorfo de color pardo, con un contenido de hierro de 29,9% en peso/peso (calculado por complexometría).

Peso molecular Mw 118 kDa.

Ejemplo 6

5 En 300 ml de agua se disuelven a 25°C con agitación una mezcla de 45 g de maltodextrina (5,4 equivalentes de dextrosa, determinado por gravimetría) y 45 g de maltodextrina (18,1 equivalentes de dextrosa, determinado por gravimetría), y se oxida a pH 10 por medio de la adición de 31 g de solución de hipoclorito sódico (13 hasta 16% en peso de cloro activo) y 0,7 g de bromuro sódico.

A 352 g de una solución de cloruro de hierro (III) (12% en peso/peso de Fe) se agregan, bajo agitación (agitadora de paletas) y a temperatura ambiente, en primer lugar la solución oxidada de maltodextrina y, a continuación, 554 g de solución de carbonato sódico (17,3% en peso/peso).

10 A continuación, mediante la adición de sosa cáustica se ajusta a un pH de 11, la solución se calienta a 50°C y se mantiene a 50°C durante 30 minutos. Seguidamente, mediante la adición de ácido clorhídrico, se acidifica a un pH de 5 hasta 6, la solución se mantiene a 50°C durante 30 minutos adicionales y, a continuación, se calienta a 97 hasta 98°C, manteniéndola a esta temperatura durante 30 minutos. Después de enfriar la solución a temperatura ambiente, se ajusta el valor de pH a 6 hasta 7 por la adición de sosa cáustica.

15 Entonces, la solución se filtra a través de un filtro de esterilización y se comprueba la presencia de sedimentos. A continuación, el complejo se aísla por precipitación con etanol en una proporción de 1:0,85, y se seca al vacío a 50°C.

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

20 Peso molecular Mw 178 kDa.

Ejemplo 7

En 300 ml de agua se disuelven a 25°C con agitación 100 g de maltodextrina (9,6 equivalentes de dextrosa, determinado por gravimetría), y se oxida a pH 10 por medio de la adición de 29 g de solución de hipoclorito sódico (13 hasta 16% en peso de cloro activo) y 0,7 g de bromuro sódico.

25 A 352 g de una solución de cloruro de hierro (III) (12% en peso/peso de Fe) se agregan, bajo agitación (agitadora de paletas) y a temperatura ambiente, en primer lugar la solución oxidada de maltodextrina y, a continuación, 554 g de solución de carbonato sódico (17,3% en peso/peso).

30 A continuación, mediante la adición de sosa cáustica se ajusta a un pH de 11, la solución se calienta a 50°C y se mantiene a 50°C durante 30 minutos. Seguidamente, mediante la adición de ácido clorhídrico, se acidifica a un pH de 5 hasta 6, la solución se mantiene a 50°C durante 70 minutos adicionales. Después de enfriar la solución a temperatura ambiente, se ajusta el valor de pH a 6 hasta 7 por la adición de sosa cáustica.

Entonces, la solución se filtra a través de un filtro de esterilización y se comprueba la presencia de sedimentos. A continuación, el complejo se aísla por precipitación con etanol en una proporción de 1:0,85, y se seca al vacío a 50°C.

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

Peso molecular Mw 137 kDa.

Ejemplo 8

40 En 300 ml de agua se disuelven a 25°C con agitación 126 g de maltodextrina (6,6 equivalentes de dextrosa, determinado por gravimetría), y se oxida a pH 10 por medio de la adición de 24 g de solución de hipoclorito sódico (13 hasta 16% en peso de cloro activo) y 0,7 g de bromuro sódico.

A 352 g de una solución de cloruro de hierro (III) (12% en peso/peso de Fe) se agregan, bajo agitación (agitadora de paletas) y a temperatura ambiente, en primer lugar la solución oxidada de maltodextrina y, a continuación, 554 g de solución de carbonato sódico (17,3% en peso/peso).

45 A continuación, mediante la adición de sosa cáustica se ajusta a un pH de 11, la solución se calienta a 50°C y se mantiene a 50°C durante 30 minutos. Seguidamente, mediante la adición de ácido clorhídrico, se acidifica a un pH de 5 hasta 6, la solución se mantiene a 50°C durante 70 minutos adicionales. Después de enfriar la solución a temperatura ambiente, se ajusta el valor de pH a 6 hasta 7 por la adición de sosa cáustica.

Entonces, la solución se filtra a través de un filtro de esterilización y se comprueba la presencia de sedimentos. A continuación, el complejo se aísla por precipitación con etanol en una proporción de 1:0,85, y se seca al vacío a 50°C.

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

Peso molecular Mw 170 kDa.

Comparación

- 10 En el ejemplo siguiente, se comparan las propiedades de complejos de hierro-hidrato de carbono según la invención con las de un complejo de hierro-sacarosa disponible en el comercio. Se ve que es posible alcanzar un contenido mayor de hierro, se puede llevar a cabo un tratamiento térmico a temperaturas más altas y que, según la invención, disminuye la toxicidad (DL<sub>50</sub>).

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

Formas de realización preferidas de la invención

- 15 1. Complejo hidrosoluble de hierro-hidrato de carbono, obtenido a partir de una solución acuosa de sal de hierro (III) y una solución acuosa del producto de la oxidación de una o múltiples maltodextrinas con una solución acuosa de hipoclorito, a un valor de pH alcalino, en donde, cuando se utiliza una maltodextrina, el equivalente de dextrosa es de 5 a 20, y cuando se usa una mezcla de múltiples maltodextrinas, el equivalente de dextrosa es de 5 a 20, y el equivalente de dextrosa de las maltodextrinas individuales que intervienen en la mezcla es de 2 hasta 40.
- 20 2. Procedimiento para fabricar un complejo de hierro-hidrato de carbono según la forma de realización 1, caracterizado por que se oxida una o múltiples maltodextrinas en solución acuosa, a un valor de pH alcalino, con una solución acuosa de hipoclorito, y la solución obtenida se hace reaccionar con la solución acuosa de una sal de hierro (III), en donde, cuando se utiliza una maltodextrina, el equivalente de dextrosa es de 5 a 20 y, cuando se utiliza una mezcla de múltiples maltodextrinas, el equivalente de dextrosa de la mezcla es de 5 a 20, y el equivalente de dextrosa de las maltodextrinas individuales que intervienen en la mezcla es de 2 hasta 40.
- 25 3. Procedimiento según la forma de realización 2, caracterizado por que la oxidación de la o las maltodextrinas se lleva a cabo en presencia de iones de bromuro.
4. Procedimiento según las formas de realización 2 o 3, caracterizado por que como sal de hierro (III) se emplea cloruro de hierro (III).
- 30 5. Procedimiento según las formas de realización 2, 3 o 4, caracterizado por que la maltodextrina oxidada y la sal de hierro (III) se mezclan en una solución acuosa a un valor de pH tan bajo que no se produce la hidrólisis de la sal de hierro (III), tras lo que el valor de pH se eleva por la adición de una base hasta 5 a 12.
6. Procedimiento según una de las formas de realización 3 a 5, caracterizado por que la reacción se lleva a cabo en un plazo de 15 minutos hasta varias horas, a una temperatura de 15°C hasta el punto de ebullición.
- 35 7. Medicamento que contiene la solución acuosa de un complejo de hierro-hidrato de carbono según las formas de realización 1 o 2, o se obtiene según una de las formas de realización 3 a 6.
8. Medicamento según la forma de realización 7, caracterizado por que ha sido formulado para la administración parenteral u oral.

9. Uso del complejo de hierro-hidrato de carbono según la forma de realización 1, u obtenido según una de las formas de realización 2 a 6, para el tratamiento o la profilaxis de estados de déficit de hierro.
10. Uso del complejo de hierro-hidrato de carbono de la forma de realización 1, u obtenido según una de las formas de realización 2 a 6, para fabricar un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de estados de déficit de hierro.
- 5 11. Complejo hidrosoluble de hierro-hidrato de carbono según la forma de realización 1 para el tratamiento o la profilaxis de estados de déficit de hierro.

**REIVINDICACIONES**

1. Complejos hidrosolubles de hierro (III)-hidrato de carbono, basados en los productos de oxidación de maltodextrinas, en los que los complejos de hierro (III)-hidrato de carbono tienen un peso molecular medio en peso Mw de 80 kDa hasta 400 kDa.
- 5 2. Complejos de hierro (III)-hidrato de carbono según la reivindicación 1, en donde los complejos de hierro (III)-hidrato de carbono tienen un peso molecular medio en peso Mw de 118 kDa hasta 400 kDa.
3. Complejos de hierro (III)-hidrato de carbono según las reivindicaciones 1 o 2, caracterizados por que en los productos de oxidación de las maltodextrinas están oxidados entre 80 y 100% de los grupos aldehído por molécula de maltodextrina.
- 10 4. Complejos de hierro (III)-hidrato de carbono según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que en los productos de oxidación de las maltodextrinas el poder de reducción determinado por las partes de glucosa de la molécula de maltodextrina está disminuido a aproximadamente 20% o menos.
5. Complejos de hierro (III)-hidrato de carbono según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que en los productos de oxidación de las maltodextrinas la oxidación tiene lugar, de forma predominante, en los grupos aldehído terminales de la molécula de maltodextrina.
- 15 6. Complejos de hierro (III)-hidrato de carbono según una de las reivindicaciones 1 a 5, en donde los productos de oxidación de las maltodextrinas se obtienen por la oxidación de maltodextrinas con solución de hipoclorito en solución acuosa.
7. Complejos de hierro (III)-hidrato de carbono según una de las reivindicaciones 1 a 6, en donde los productos de oxidación de las maltodextrinas se obtienen por oxidación de maltodextrinas y, cuando se utiliza una maltodextrina, su equivalente de dextrosa es de 5 a 20, y cuando se utiliza una mezcla de múltiples maltodextrinas, el equivalente de dextrosa de la mezcla es de 5 a 20, y el equivalente de dextrosa de las maltodextrinas individuales que intervienen en la mezcla es de 2 hasta 40.
- 20 8. Complejos de hierro (III)-hidrato de carbono según una de las reivindicaciones 1 a 7, para usar como medicamento en el tratamiento de anemias ferropénicas.
9. Complejos de hierro (III)-hidrato de carbono según una de las reivindicaciones 1 a 8, para usar como medicamento de administración parenteral.
10. Complejos de hierro (III)-hidrato de carbono según una de las reivindicaciones 1 a 9, para usar como medicamento de administración parenteral, en forma de una dosis única que contiene 500 hasta 1000 mg de hierro.
- 30 11. Soluciones acuosas de los complejos de hierro (III)-hidrato de carbono, según una de las reivindicaciones 1 a 7.
12. Soluciones acuosas de complejos de hierro (III)-hidrato de carbono según la reivindicación 11 para usar como medicamento de administración intravenosa.
13. Solución acuosa según las reivindicaciones 11 o 12, que tiene un contenido de hierro de 1% en peso/volumen hasta 20% en peso/volumen.
- 35 14. Solución acuosa según una de las reivindicaciones 11 a 13, esterilizada a una temperatura de 121°C o mayor.
15. Solución acuosa según una de las reivindicaciones 11 a 14, que está exenta de conservantes.