

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 547 304**

51 Int. Cl.:

C08B 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.05.2008 E 08759877 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.08.2015 EP 2148890**

54 Título: **Complejos de hierro y derivado de hidrato de carbono solubles en agua, su preparación y fármacos que los contienen**

30 Prioridad:

29.05.2007 EP 07109081

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

05.10.2015

73 Titular/es:

**VIFOR (INTERNATIONAL) AG (100.0%)
RECHENSTRASSE 37
9001 ST. GALLEN, CH**

72 Inventor/es:

**REIM, STEFAN;
PHILIPP, ERIK;
FUNK, FELIX;
MÜLLER, HANS-MARTIN y
GEISSER, PETER**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 547 304 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 hierro y derivado de hidrato de carbono solubles en agua, su preparación y fármacos que los contienen

5 El objeto de la presente invención son complejos de hierro y derivado de hidrato de carbono solubles en agua que son adecuados para la terapia de estados de carencia de hierro, así como su preparación, fármacos que contienen éstos y su uso en la profilaxis o terapia de estados de carencia de hierro. Los fármacos son adecuados en particular para la administración parenteral.

10 Las anemias causadas por carencia de hierro pueden tratarse de manera terapéutica o profiláctica mediante administración de fármacos que contienen hierro. Para ello se conoce el uso de complejos de hierro e hidrato de carbono. Un preparado usado con éxito con frecuencia en la práctica se basa en un complejo de hidróxido de hierro(III) y sacarosa soluble en agua (Danielson, Salmonson, Derendorf, Geisser, Drug Res., vol. 46 : 615 - 621, 1996). En el estado de la técnica se describen para la administración parenteral también complejos de hierro y dextrano así como complejos a base de pululanos difícilmente accesibles (documento WO 02/46241), que deben prepararse con presión a altas temperaturas e incluyendo etapas de hidrogenación. Otros complejos de hierro e hidrato de carbono son habituales para la administración oral.

20 El documento WO 2004/037865 de la parte solicitante da a conocer un preparado de hierro que puede administrarse preferentemente por vía parenteral, que puede esterilizarse de manera sencilla comparativamente; los preparados que pueden administrarse por vía parenteral a base de sacarosa o dextrano conocidos previamente eran estables concretamente sólo a temperaturas de hasta 100 °C, de manera que se dificultó la esterilización. El preparado presenta una toxicidad reducida y esconde un riesgo reducido de choque anafiláctico grave que puede inducirse mediante dextrano. Mediante la alta estabilidad del complejo se posibilita una alta dosis de administración o una alta velocidad de administración. El preparado de hierro puede prepararse a partir de productos de partida que pueden obtenerse de manera sencilla sin gasto especial. En particular se dan a conocer complejos de hierro(III) e hidrato de carbono solubles en agua a base de productos de oxidación de maltodextrinas así como un procedimiento para su preparación. Estos complejos de hierro(III) e hidrato de carbono pueden obtenerse a partir de una solución acuosa de 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 de pH alcalino de por ejemplo 8 a 12, encontrándose con el uso de una maltodextrina su equivalente de dextrosa a de 5 a 20 y con el uso de una mezcla de varias maltodextrinas el equivalente de dextrosa de la mezcla a de 5 a 20 y el equivalente de dextrosas de las maltodextrinas individuales implicadas en la mezcla a de 2 a 40.

35 T. Nakano *et al.*, Nahrung/Food 47 (2002) n.º 4, pág. 274-278 describen un procedimiento para la fosforilación de entre otras cosas dextrina mediante calentamiento seco en presencia de fosfato. Se mencionan grados de fosforilación de la dextrina del 1,07 %, 2,42 % y 3,2 %, que se obtienen dependiendo de la temperatura y humedad de la dextrina. El producto fosforilado obtenido se somete a estudio para determinar su capacidad para la solubilización de fosfato. Se discute la posibilidad de sustituir fosfopéptido de caseína, como agente que aumenta la absorción de fosfato de calcio, por dextrina fosforilada. En el documento mencionado se mencionan también otras posibilidades de síntesis para dextrinas fosforiladas, en particular secado con una solución que contiene fosfato o fosforilación en seco con ortofosfato con calentamiento y vacío.

45 M.Z. Sitohy *et al.*, Starch/Stärke 53 (2001), 317-322 describen la fosforilación de almidón mediante mezclado con una solución de fosfato de monosodio y de disodio, separación por filtración, secado, pulverización y calentamiento posterior. El producto fosforilado se somete a estudio para determinar su estabilidad frente a la hidrólisis en caso de hidrólisis ácida y enzimática y se propone el uso en mezcla con poliacrilato y urea en plásticos biodegradables.

50 El documento US 4.841.040 describe la preparación de dextrinas fosforiladas con un peso molecular de 1.500 a 40.000 Dalton y un grado de sustitución de 0,30 a 0,96 y su uso como agente de dispersión para suspensiones acuosas de minerales y pigmentos inorgánicos con alta proporción de cuerpos sólidos, como sustituto de goma arábiga en soluciones de engomado y de tintas para la litografía y como aditivo de líquido perforador. El grado de sustitución se define, a este respecto, mediante la proporción molar de las unidades de anhidroglucosa derivatizadas con respecto a la cantidad total de las unidades de anhidroglucosa en el interior de una molécula. Éste se denomina a continuación grado de sustitución molar (MS). Las dextrinas fosforiladas se obtienen mediante oxidación y despolimerización de almidón mediante reacción con hipoclorito de sodio en medio alcalino y fosforilación posterior o previa por ejemplo con ácido fosfórico, pentacloruro de fósforo, cloruro de fosforilo u ortofosfatos de sodio poliméricos, en particular trimetafosfato de sodio.

60 El documento CH-544 779 describe un procedimiento para la preparación de dextrinas fosforiladas mediante calentamiento de una mezcla de almidón y una solución de ácido fosfórico a un pH inferior a 5 con contenido de oxígeno reducido y después calentamiento adicional en una segunda etapa con contenido de oxígeno aún más bajo hasta obtener la condensación del compuesto de fósforo con el producto de almidón y enfriamiento posterior con contenido de oxígeno reducido. El fosfato de dextrina obtenido muestra una solubilidad en agua muy alta. Se menciona igualmente la aplicabilidad como cola de superficie para papeles y para la preparación de adhesivos.

El documento WO 2006/082043 describe en la introducción algunos procedimientos para la preparación de fosfatos de almidón, por ejemplo según el procedimiento de Neukom (documento US 2.884.412) mediante suspensión en solución acuosa de fosfato alcalino, filtración, secado y recocado a temperaturas de 140 °C, en un procedimiento homogéneo con ácido tetrapolifosfórico en presencia de tributilamina en dimetilformamida (Towle *et al.*, Methods Carbohydr. Chem. 6, (1972), 408-410) o de manera heterogénea en un procedimiento de suspensión en benceno con anhídrido de ácido fosfórico (Tomasik *et al.*, Starch/Stärke 43 (1991),66-69). El propio documento propone un procedimiento para la preparación de fosfatos de almidón altamente sustituidos, en el que se disuelve almidón en una mezcla de agente de fosfatación (en particular sales de fosfato o fosfato de urea) y agua así como urea, en el caso de que el agente de fosfatación esté libre de urea, se separa el agua y a continuación se realiza una reacción térmica para dar el fosfato de almidón. El fosfato de almidón obtenido presenta un grado de sustitución de grupos fosfato de 0,01 a 2,0, así como un contenido muy bajo en grupos carbamato. Se propone el uso de los fosfatos de almidón obtenidos como aditivo en sistemas de materiales de construcción minerales o unidos en dispersión, como aditivo en la farmacia y cosmética, como componente aniónico para complejos de polielectrolito y como material de soporte.

El documento US 3.732.207 da a conocer la preparación de ésteres de dextrina con anhídridos de ácido dibásicos orgánicos, en particular anhídrido de ácido succínico o anhídrido de ácido maleico, mediante calentamiento de almidón o dextrina con un contenido de humedad residual de aproximadamente el 3 % en presencia del anhídrido de ácido orgánico en entorno ácido. Se obtiene un éster de dextrina con un grado de sustitución molar de 0,02 a 0,04.

El documento US 4.100.342 describe la preparación de ésteres de dextrina mediante reacción de dextrina con anhídridos de ácido de ácidos carboxílicos no aromáticos con 2 a 4 unidades de ácido carboxílico en ácido acético en presencia de una amina terciaria como catalizador y el uso de los ésteres de dextrina obtenidos como componentes biodegradables para el aumento de la acción de limpieza de detergentes.

Los documentos WO 2004/064850 y WO 92/04904 dan a conocer sulfatos de dextrina y su uso, o bien solos o en combinación con un agente bacteriostático, como composición antiviral, en particular para el tratamiento de VIH y otras enfermedades de transmisión sexual. Los sulfatos de dextrina con un grado de sustitución de hasta 2 grupos sulfato por unidad de glucosa se preparan mediante hidrólisis de almidón y sulfatación posterior. Con complejo de trimetilamina/trióxido de azufre en medio alcalino acuoso se obtiene principalmente el 2-sulfato, con ácido ciclámico en dimetilformamida se obtiene el 6-sulfato y mediante acetilación, sulfatación posterior con complejo de trimetilamina/trióxido de azufre en dimetilformamida y finalmente separación del grupo acetilo con solución acuosa de hidróxido de sodio se obtiene el 3-sulfato. La acción de los sulfatos de dextrina contra el VIH así como su acción antilipídica se dan a conocer igualmente en estos documentos.

Sin embargo ninguno de los documentos mencionados describe la formación de complejos de hierro con los derivados de dextrina obtenidos.

Por tanto, el objetivo de la presente invención es la facilitación de nuevos complejos de hierro e hidrato de carbono que sean adecuados para el tratamiento de anemia por carencia de hierro.

El objetivo se consigue mediante los complejos de acuerdo con la reivindicación 1. Ciertas formas de realización preferentes de los complejos se definen en las reivindicaciones 2 y 3.

Los complejos de acuerdo con la invención se obtienen mediante el procedimiento definido en las reivindicaciones 4 a 10.

Como producto de partida se usan de acuerdo con la invención maltodextrinas. Éstas son productos de partida fácilmente accesibles que pueden obtenerse en el comercio.

Para la preparación de los ligandos de los complejos de acuerdo con la invención se oxidan las maltodextrinas en primer lugar en solución acuosa con solución de hipoclorito. Este procedimiento se ha descrito ya en el documento WO 2004/037865, a cuya divulgación se hace referencia por el presente documento en su totalidad.

Son adecuadas por ejemplo soluciones de hipocloritos alcalinos, tal como solución de hipoclorito de sodio. Pueden usarse soluciones habituales en el comercio. Las concentraciones de las soluciones de hipoclorito se encuentran por ejemplo en al menos el 13 % en peso, preferentemente en el orden de magnitud del 14 % al 16 % en peso respectivamente calculadas como cloro activo. Las soluciones se usan preferentemente en una cantidad tal que se oxide aproximadamente del 80 % al 100 %, preferentemente de manera aproximada el 90 % de un grupo aldehído por molécula de maltodextrina. De esta manera se reduce la capacidad de reducción condicionada por las proporciones de glucosa de las moléculas de maltodextrina hasta aproximadamente el 20 % o inferior, preferentemente el 10 % o inferior.

La oxidación se realiza en solución alcalina, por ejemplo a valores de pH de 8 a 12, por ejemplo de 9 a 11. Para la oxidación puede trabajarse por ejemplo a temperaturas en el orden de magnitud de 15 °C a 40 °C, preferentemente de 20 °C a 35 °C. Los tiempos de reacción se encuentran por ejemplo en el orden de magnitud de 10 minutos a 4

horas, por ejemplo de 1 a 1,5 horas.

Mediante el modo de procedimiento descrito se mantiene bajo el grado de despolimerización de las maltodextrinas usadas. Sin ofrecer una teoría vinculante, se asume que la oxidación se realiza predominantemente en el grupo aldehído terminal (o grupo hemiacetal) de las moléculas de maltodextrina. Esta etapa de síntesis se designa a continuación de manera simplificada como "oxidación en C₁", sin que se desee sin embargo un vínculo a esta designación.

Es también posible catalizar la reacción de oxidación de las maltodextrinas. Es adecuada para ello la adición de iones bromuro, por ejemplo en forma de bromuros alcalinos, por ejemplo bromuro de sodio. La cantidad añadida de bromuro no es crítica. Ésta se mantiene lo más baja posible para obtener un producto final que va a purificarse de la manera más fácil posible (complejo de Fe). Son suficientes cantidades catalíticas. Tal como se ha mencionado, si bien es posible la adición de bromuro, sin embargo no es necesaria.

Además es posible por ejemplo también usar el sistema de oxidación ternario conocido hipoclorito/bromuro alcalino/2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo (TEMPO) para la oxidación de las maltodextrinas. El modo de procedimiento de oxidar maltodextrinas con catálisis de bromuros alcalinos o con el sistema TEMPO ternario se describe por ejemplo por Thaburet *et al.* en Carbohydrate Research 330 (2001) 21 - 29; el modo de procedimiento descrito allí puede aplicarse de acuerdo con la invención.

El procesamiento y el aislamiento de las maltodextrinas oxidadas se realiza mediante ajuste de la solución de reacción hasta un pH aproximadamente neutro mediante ácidos o tampones adecuados, tales como por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido acético.

A continuación puede hacerse precipitar el producto de reacción oxidado mediante adición de un disolvente adecuado, en el que es esencialmente insoluble. Como disolvente se tiene en cuenta por ejemplo etanol, que se usa preferentemente en una concentración del 80 % al 95 % en peso, de manera especialmente preferente del 90 % al 94 % en peso, en una proporción de volumen de etanol : solución de reacción de aproximadamente 1:5 a 1:10, preferentemente de 1:5 a 1:8. Además son adecuados como disolventes de precipitación metanol, propanol o acetona. El precipitado se separa por filtración a continuación de manera habitual y se seca.

Como alternativa puede purificarse la solución de reacción por medio de diálisis o filtración de membrana y puede obtenerse el producto mediante liofilización o secado por pulverización.

La maltodextrina oxidada en C₁ puede usarse sin embargo también sin aislamiento directamente en la siguiente etapa de derivatización.

La derivatización posterior de los productos oxidados en C₁ obtenidos se realiza mediante procedimientos habituales, conocidos por el experto, de derivatización de azúcares, por ejemplo mediante oxidación, esterificación con ácidos monofuncionales o polifuncionales inorgánicos u orgánicos o derivados de ácidos, carboxialquilación, adición de isocianatos orgánicos, eterificación, amidación, formación de anhídridos etc.

Así puede realizarse una esterificación por ejemplo con ácidos orgánicos o derivados de ácidos. Pueden usarse ácidos carboxílicos discretionales, conocidos por el experto o derivados de ácidos carboxílicos reactivos para la esterificación, preferentemente cloruros, anhídridos o bromuros de ácido. Preferentemente se usan derivados de ácidos carboxílicos C₁-C₆ para la esterificación, de manera especialmente preferente anhídrido acético. La esterificación se realiza en condiciones de reacción habituales, por ejemplo en solución acuosa o en un disolvente adecuado tal como por ejemplo formamida, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o ácido acético. La reacción en solución acuosa puede realizarse por ejemplo a pH ligeramente básico de aproximadamente 7,5 a 10, preferentemente de 8 a 9,5 (el pH puede ajustarse con bases discretionales y puede mantenerse constante durante la reacción, por ejemplo hidróxidos alcalinos o alcalinotérreos tales como hidróxido de sodio o de potasio así como carbonatos alcalinos o alcalinotérreos) mediante adición del derivado de ácido carboxílico reactivo, por ejemplo cloruro de acetilo o anhídrido acético. Con el uso de otro disolvente se usan los mismos reactivos y se seleccionan de manera adecuada las condiciones de reacción. La reacción puede tener lugar en los disolventes mencionados a temperatura ambiente, con enfriamiento o calentamiento. El tiempo de reacción asciende a por ejemplo de 0,5 a 2 horas, preferentemente de 0,75 a 1,5 horas. El procesamiento se realiza tal como se ha descrito en la oxidación en C₁ mediante precipitación, separación por filtración y secado.

De la misma manera puede realizarse también una esterificación con ácidos carboxílicos orgánicos polibásicos, por ejemplo la preparación de ésteres de ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido glutárico o ácido adípico, pudiendo encontrarse el segundo grupo carboxilo del éster o bien libre o como éster alquílico. Para la preparación son adecuados los anhídridos, cloruros o bromuros mixtos u otros derivados reactivos de los ácidos carboxílicos polibásicos, así en particular anhídrido succínico, anhídrido maleico, anhídrido glutárico, anhídrido adípico o dicloruro de ácido fumárico. La reacción y el procesamiento se realiza tal como se describe en la esterificación. Se prefiere especialmente la esterificación con anhídrido succínico para dar succinil-maltodextrina.

Igualmente pueden hacerse reaccionar las maltodextrinas oxidadas en C₁ para dar derivados de carboxialquilo. Como reactivo son adecuados haluros de carboxialquilo conocidos por el experto, por ejemplo ácidos halocarboxílicos tales como ácidos cloro o bromocarboxílicos o sus sales de sodio o de potasio, por ejemplo ácidos carboxílicos C₁-C₆ halogenados en cualquier posición, tales como por ejemplo ácido α- o β-bromopropiónico o de manera especialmente preferente ácido cloro- o bromoacético.

La reacción se realiza de manera conocida por el experto, por ejemplo en solución acuosa o en un disolvente adecuado tal como por ejemplo formamida, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o ácido acético. En solución acuosa se realiza la reacción por ejemplo a pH básico (pH 11 a 14, preferentemente de aproximadamente 12,5 a 14, ajuste con bases discrecionales, por ejemplo NaOH). Con el uso de otro disolvente se usan los mismos reactivos y se seleccionan de manera adecuada las condiciones de reacción. La reacción puede tener lugar en los disolventes mencionados a temperatura ambiente, con enfriamiento o calentamiento durante por ejemplo de 0,5 a 5 horas, preferentemente de aproximadamente 2,5 a 3,5 horas. El procesamiento y el aislamiento se realiza tal como se describe en la esterificación.

La esterificación con derivados reactivos de ácidos inorgánicos, por ejemplo la sulfatación o fosfatación, se realiza igualmente según procedimientos conocidos por el experto.

La sulfatación se realiza por ejemplo en solución acuosa o un disolvente adecuado tal como por ejemplo formamida, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o ácido acético con un reactivo de sulfatación adecuado, por ejemplo complejo de SO₃-trimetilamina o ácido ciclámico a temperatura ambiente, con enfriamiento o calentamiento, preferentemente por ejemplo a 30 °C durante un tiempo adecuado, por ejemplo de 15 minutos a 2 horas, preferentemente de manera aproximada 30 minutos. A continuación se ajusta de manera muy básica el pH de la solución de reacción (por ejemplo hasta pH 12 - 13) usando agua como disolvente y la solución se agita posteriormente a temperatura adecuada, por ejemplo 30 °C. Tras acidificar hasta pH de 9,5 a 11, preferentemente de manera aproximada 10,5, con un ácido adecuado o un tampón, tal como por ejemplo HCl, se realiza la precipitación y el aislamiento tal como se describe en la oxidación en C₁.

La fosfatación se realiza según un procedimiento cualquiera conocido por los expertos. Una posibilidad existe en que se disuelve dextrina con el reactivo de fosfatación en agua y se ajusta un valor de pH de 2 - 6, preferentemente de manera aproximada 3. Como reactivo de fosfatación se tienen en cuenta todos los reactivos conocidos, preferentemente se usa una mezcla de dihidrogenofosfato de sodio/hidrogenofosfato de disodio en la proporción molar 1 : 0,5 - 1 : 2,5, por ejemplo 1 : 1,8. La solución de reacción puede hacerse precipitar por ejemplo con etanol, metanol o acetona y el precipitado puede aislarse y secarse, o la solución de reacción se concentra hasta sequedad, por ejemplo en un rotavapor y posteriormente se seca, preferentemente a temperatura elevada y a vacío. Tras moler se calienta en seco el producto, por ejemplo hasta de 120 °C a 180 °C, preferentemente de 150 °C a 170 °C, preferentemente a vacío, entonces se muele de nuevo y a continuación se disuelve en agua o un disolvente adecuado, preferentemente a temperatura elevada de por ejemplo 50 °C. A continuación se separan los residuos insolubles, por ejemplo mediante centrifugación o filtración, y la solución obtenida se purifica para la eliminación de ortofosfato libre mediante filtración por membrana. La filtración puede seguirse mediante espectroscopia IR o medición de la conductividad. Después de que se haya eliminado todo el ortofosfato se concentra la solución en el rotavapor y después se hace precipitar y se aísla tal como se describe en la esterificación.

Los derivados oxidados en C₂/C₃ pueden obtenerse mediante oxidación, conocida por el experto, de la maltodextrina oxidada en C₁ con un agente oxidante adecuado, tal como por ejemplo NaOCl o NaIO₄/NaOCl₂. La oxidación se realiza por ejemplo en solución acuosa o en un disolvente adecuado tal como dimetilformamida, formamida, dimetilsulfóxido o ácido acético a temperatura ambiente, con calentamiento o enfriamiento. Con el uso de agua como disolvente se realiza la reacción a pH ligeramente básico, constante de 7,5 a 9,5, preferentemente de 8,5 a 9,0, por ejemplo mediante hipoclorito de sodio a aproximadamente 50 °C. A continuación se ajusta el pH de manera neutra, por ejemplo mediante adición de HCl, y a continuación se hace precipitar el producto y se aísla tal como se describe en la esterificación.

Mediante el uso de cantidades distintas de los respectivos reactivos para la derivatización pueden conseguirse distintos grados de sustitución molar. El grado de sustitución molar se define a este respecto por la proporción molar de las unidades de anhidroglucosa derivatizadas con respecto a la cantidad total de las unidades de anhidroglucosa dentro de una molécula.

Los productos se someten a estudio mediante espectroscopia IR. Así puede determinarse de manera cualitativa si el grupo funcional deseado se ha introducido en la maltodextrina. La introducción de un grupo carboxilo, por ejemplo de un grupo acetilo, grupo succinilo o grupo carboximetilo, puede seguirse mediante aumento de la banda a 1740 cm⁻¹ en el espectro de IR (oscilación de valencia C=O de COOR). La oxidación en C₂/C₃ realizada puede seguirse mediante aumento de la banda a 1640 cm⁻¹ (oscilación de valencia C=O de COO⁻). La introducción de un grupo sulfato puede confirmarse mediante aumento de las bandas a 1260 y 830 cm⁻¹ (oscilaciones de valencia de SO₄²⁻). La introducción de un grupo fosfato puede confirmarse cualitativamente también mediante espectroscopia de RMN-³¹P. El monofosfato unido a polímero aparece en forma de señales anchas a aproximadamente de 0 a 2 ppm, mientras que el monofosfato libre muestra una señal nítida a aproximadamente 0,7 ppm.

- 5 La determinación cuantitativa del grado de sustitución molar puede realizarse mediante espectroscopia de RMN-¹H o espectroscopia de RMN-¹³C, comparándose la intensidad de una señal asignada al grupo funcional introducido con la intensidad de una señal de la maltodextrina que no se ve influida por la derivatización. En el caso de la fosfatación puede realizarse la determinación cuantitativa del grado de sustitución molar también mediante ICP-OES (*inductively coupled plasma-optical emission spectroscopy*, espectroscopia de emisión óptica de plasma acoplado inductivamente, contenido de fosfato total) y cromatografía de iones acoplada con medición de la conductividad (contenido de monofosfato libre).
- 10 Para la preparación de los complejos de acuerdo con la invención se hacen reaccionar las maltodextrinas derivatizadas oxidadas obtenidas en solución acuosa con una sal de hierro(III). Para ello pueden aislarse las maltodextrinas derivatizadas oxidadas y disolverse de nuevo; las soluciones acuosas obtenidas de las maltodextrinas derivatizadas oxidadas pueden usarse sin embargo también directamente para el procesamiento posterior con soluciones acuosas de hierro(III).
- 15 Como sales de hierro(III) pueden usarse sales solubles en agua de ácidos inorgánicos u orgánicos o mezclas de los mismos, tales como haluros, por ejemplo cloruro y bromuro, o sulfatos. Preferentemente se usan sales fisiológicamente inocuas. De manera especialmente preferente se usa una solución acuosa de cloruro de hierro(III).
- 20 Se ha mostrado que la presencia de iones cloruro repercute favorablemente en la formación de complejos. Éstos últimos pueden añadirse por ejemplo en forma de cloruros solubles en agua, tal como cloruros de metal alcalino, por ejemplo cloruro de sodio, cloruro de potasio o cloruro de amonio. Preferentemente se usa, tal como se ha mencionado, el hierro(III) en forma del cloruro.
- 25 Para la reacción puede mezclarse por ejemplo la solución acuosa de la maltodextrina oxidada con una solución acuosa de la sal de hierro(III). A este respecto se trabaja preferentemente de modo que el valor de pH de la mezcla de maltodextrina oxidada y sal de hierro(III) en y directamente tras el mezclado sea en primer lugar muy ácido, o sea tan bajo de modo que no se produzca ninguna hidrólisis de la sal de hierro(III), por ejemplo asciende a 2 o inferior, para evitar una precipitación indeseada de hidróxidos de hierro. Con el uso de cloruro de hierro(III) no es en general necesaria ninguna adición de ácido, dado que las propias soluciones acuosas del cloruro de hierro(III) pueden ser suficientemente ácidas. Tras realizar el mezclado puede elevarse el valor de pH por ejemplo hasta valores en el orden de magnitud de igual a o superior a 5, por ejemplo hasta 11, 12, 13 o 14. La elevación del valor de pH se realiza preferentemente de manera lenta o paulatina, lo que puede realizarse por ejemplo debido a que en primer lugar se añade una base débil, por ejemplo hasta un pH de aproximadamente 3; a continuación puede neutralizarse adicionalmente entonces con una base más fuerte. Como base débil se tienen en cuenta por ejemplo carbonatos, bicarbonatos alcalinos o alcalinotérreos, tales como carbonato o bicarbonato de sodio y potasio o amoníaco. Las bases fuertes son por ejemplo hidróxidos alcalinos o alcalinotérreos, tales como hidróxido de sodio, de potasio, de calcio o de magnesio.
- 35 La reacción puede favorecerse mediante calentamiento. Por ejemplo pueden usarse temperaturas en el orden de magnitud de 15 °C hasta la temperatura de ebullición. Se prefiere aumentar la temperatura paulatinamente. Así puede calentarse por ejemplo en primer lugar hasta aproximadamente de 15 °C a 70 °C y puede aumentarse paulatinamente hasta la ebullición.
- 40 Los tiempos de reacción se encuentran por ejemplo en el orden de magnitud de 15 minutos hasta varias horas, por ejemplo de 20 minutos a 4 horas, por ejemplo en de 25 a 70 minutos, por ejemplo de 30 a 60 minutos.
- 45 La reacción puede realizarse en el intervalo débilmente ácido, por ejemplo a valores de pH en el orden de magnitud de 5 a 6. Sin embargo se ha mostrado que es conveniente, aunque no es necesario, elevar el valor de pH en el transcurso de la formación de complejos hasta valores superiores, hasta 11, 12, 13 o 14. Para la finalización de la reacción puede reducirse posteriormente el valor de pH entonces mediante adición de ácido, por ejemplo en el orden de magnitud mencionado de 5 a 6. Como ácidos pueden usarse ácidos inorgánicos u orgánicos o mezclas de los mismos, en particular hidrácidos de halógeno, tales como cloruro de hidrógeno o ácido clorhídrico acuoso.
- 50 Tal como se ha mencionado se favorece la formación de complejos generalmente mediante calentamiento. Por ejemplo, en la forma de realización preferente, en la que el valor de pH se eleva en el transcurso de la reacción hasta intervalos de por encima de 5 hasta 11 o 14, puede trabajarse en primer lugar a bajas temperaturas en el orden de magnitud de 15 °C a 70 °C, por ejemplo de 40 °C a 60 °C, por ejemplo aproximadamente 50 °C, después de lo cual tras reducir de nuevo el valor de pH por ejemplo hasta valores en el orden de magnitud de al menos 5, se calienta de manera paulatina hasta temperaturas por encima de 50 °C hasta la temperatura de ebullición.
- 55 Los tiempos de reacción se encuentran en el orden de magnitud de 15 minutos hasta varias horas y pueden variar dependiendo de la temperatura de reacción. En la realización del procedimiento con aplicación temporal de valores de pH que se encuentran por encima de 5, puede trabajarse por ejemplo durante de 15 a 70 minutos, por ejemplo de 30 a 60 minutos al valor de pH elevado, por ejemplo a temperaturas de hasta 70 °C, después de lo cual puede realizarse la reacción tras reducir el valor de pH hasta el intervalo de orden de magnitud de al menos 5, durante otros 15 a 70 minutos, por ejemplo de 30 a 60 minutos a temperaturas de hasta por ejemplo 70 °C y eventualmente
- 60
- 65

durante otros 15 a 70 minutos, por ejemplo de 30 a 60 minutos a temperaturas elevadas hasta el punto de ebullición.

Tras realizar la reacción puede enfriarse la solución obtenida por ejemplo hasta temperatura ambiente y eventualmente puede diluirse y eventualmente puede filtrarse. Tras el enfriamiento puede ajustarse el valor de pH mediante adición de ácido o base hasta el punto neutro o ligeramente por debajo del mismo, por ejemplo hasta valores de 5 a 7. Como ácidos o bases pueden usarse por ejemplo los mencionados anteriormente con respecto a la reacción. Las soluciones obtenidas se purifican y pueden usarse directamente para la preparación de fármacos. Sin embargo es también posible aislar los complejos de hierro(III) de la solución, por ejemplo mediante precipitación con un alcohol, tal como un alanol, por ejemplo etanol. El aislamiento puede realizarse también mediante secado por pulverización. La purificación puede realizarse de manera habitual, en particular para la separación de sales. Esto puede realizarse por ejemplo mediante osmosis inversa, pudiéndose realizar una osmosis inversa de este tipo por ejemplo antes del secado por pulverización o antes del uso directo en fármacos.

Los complejos de hierro(III) e hidrato de carbono obtenidos presentan por ejemplo un contenido de hierro del 10 % al 40 % en peso/peso, en particular del 20 % al 35 % en peso/peso. Éstos son muy solubles en agua. A partir de esto pueden prepararse soluciones acuosas neutras con por ejemplo del 1 % en peso/volumen al 20 % en peso/volumen de contenido de hierro. Estas soluciones pueden esterilizarse térmicamente. El peso molecular promediado en peso Mw de los complejos así obtenidos asciende por ejemplo a de 80 kDa a 800 kDa, preferentemente de 80 a 650 kDa, de manera especialmente preferente hasta 350 kDa (determinado por medio de cromatografía de permeación en gel, por ejemplo tal como se describe por Geisser *et al.* en *Arzneim. Forsch/Drug Res.* 42(II), 12, 1439 - 1452 (1992), párrafo 2.2.5.).

Tal como se ha mencionado, pueden prepararse soluciones acuosas a partir de los complejos de acuerdo con la invención. Éstas son adecuadas en particular para la administración parenteral. Sin embargo pueden administrarse también por vía oral o por vía tópica. Éstas pueden esterilizarse a altas temperaturas, por ejemplo a 121 °C y superior a esto, con tiempos de contacto cortos de al menos 15 minutos con la obtención de $F_0 \geq 15$. F_0 es a este respecto el tiempo de tratamiento en minutos a una temperatura variable que corresponde al tiempo de tratamiento en minutos a 121 °C, calculado para un microorganismo ideal con un coeficiente de temperatura de la destrucción microbiana de 10. Los preparados conocidos hasta ahora debían esterilizarse por filtración parcialmente a temperatura ambiente y/o debían mezclarse parcialmente con conservantes, tales como alcohol bencílico o fenol. Las etapas de trabajo o adiciones de este tipo no son necesarias de acuerdo con la invención. Es posible introducir las soluciones de los complejos por ejemplo en ampollas. Por ejemplo pueden introducirse soluciones del 1 % al 20 % en peso, por ejemplo del 5 % en peso en recipientes, tales como ampollas o viales de por ejemplo de 2 a 100 ml, por ejemplo hasta 50 ml. La preparación de las soluciones que pueden administrarse por vía parenteral puede realizarse de manera habitual, eventualmente usando conjuntamente aditivos habituales para soluciones parenterales. Las soluciones pueden formularse de modo que éstas puedan administrarse como tales mediante inyección o como infusión, por ejemplo en solución de cloruro de sodio. Para la administración oral o tópica pueden formularse preparados con correspondientes excipientes habituales y coadyuvantes.

Por tanto, otro objeto de la invención lo forman fármacos que son adecuados en particular para la administración parenteral, intravenosa, sin embargo también intramuscular, así como para la administración oral o tópica y pueden usarse en particular para el tratamiento de anemias por carencia de hierro. Otro objeto de la invención se refiere por tanto también al uso de los complejos de hierro(III) y derivado de hidrato de carbono de acuerdo con la invención para el tratamiento y la profilaxis de anemias por carencia de hierro o para la preparación de fármacos para el tratamiento en particular parenteral de anemias por carencia de hierro. Los fármacos son adecuados para su uso en la medicina humana y la medicina veterinaria.

De acuerdo con la invención es posible por primera vez preparar complejos de hierro de derivados de maltodextrina.

En comparación con los complejos de hierro y maltodextrina conocidos por el documento WO 2004/037865, los complejos de hierro y derivado de maltodextrina de acuerdo con la invención permiten un ajuste dirigido y preciso del peso molecular por un amplio intervalo hasta pesos moleculares superiores, lo que no era posible con los complejos conocidos.

La multiplicidad de los complejos de hierro y derivado de maltodextrina muestra una cinética de degradación casi inalterada ($\Theta = 0,5$) en comparación con los complejos de hierro y maltodextrina conocidos por el documento WO 2004/037865.

La mayoría de los complejos de maltodextrina derivatizados muestran una estabilidad elevada frente a una degradación enzimática mediante amilasa en comparación con la maltodextrina no derivatizada, lo que puede fomentar una degradación retardada y uniforme de los complejos de derivado de maltodextrina y hierro de acuerdo con la invención en el organismo.

Los rendimientos de hierro de los derivados de complejo de acuerdo con la invención alcanzan hasta el 100 % (en particular en los derivados de complejo sulfatados), en comparación con del 87 % al 93 % en caso de los complejos de hierro y maltodextrina conocidos, lo que significa una ventaja económica para la preparación a escala comercial.

Ejemplos

- En la presente descripción y los siguientes ejemplos se determinan graviméricamente los equivalentes de dextrosa. Para ello se hacen reaccionar las maltodextrinas en solución acuosa con solución de Fehling con ebullición. La reacción se realiza cuantitativamente, es decir hasta que ya no se produzca ninguna decoloración de la solución de Fehling. El óxido de cobre(I) precipitado se seca a 105 °C hasta obtener un peso constante y se determina graviméricamente. 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. Puede trabajarse 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/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 de sodio, disueltos en 400 ml de agua).
- A continuación se explica, con qué procedimientos y aparatos se determinaron las respectivas propiedades de los derivados de maltodextrina y complejos de hierro.
- RMN-¹H: Bruker Avance-400, 400 MHz, solución en D₂O referenciada con respecto a H₂O
 RMN-¹³C: Bruker Avance-400, 100 MHz, solución en D₂O referenciada de manera externa con respecto a ácido trimetilsilil-tetradeuteropropiónico
 RMN-³¹P: Bruker Avance-400, 162 MHz, solución en D₂O referenciada de manera externa con respecto a H₃PO₄ concentrado
 IR: FT-IR Perkin Elmer 1 725x, cuerpo prensado de KBr
 ICP-OES: Horiba Jobin Yvon Ultima 2, muestra disuelta en H₂O
 IC: Metrohm 733 IC Separation Center (incluido detector de conductividad), muestra disuelta en H₂O
 CPG: bomba de HPLC Waters 515, detector de índice refractivo Waters 2410, muestra disuelta en H₂O, pululano como patrón
 Determinación de M_w: véase CPG
 Determinación de M_n: véase CPG
 Contenido de Fe: determinación volumétrica con EDTA (por ejemplo Jander Jahr, Massanalyse 15ª edición)
 Cinética de degradación: P. Geisser, M. Baer, E. Schaub; Structure/Histotoxicity Relationship of Parenteral Iron Preparations; *Arzneim.-Forsch./Drug Research* 42 (II), 12, 1439 - 1452 (1992).
 Espectrofotómetro Analytik Jena Specord 205, grado de degradación sometido a estudio el 50 % (θ = 0,5)
 Rendimiento de hierro: cantidad de Fe aislada en g/cantidad de Fe usada en g

Ejemplo 1

Preparación de maltodextrina oxidada en C₁

- Se disolvieron 250 g de maltodextrina con un equivalente de dextrosa de 12 en 750 ml de agua. Se añadieron 1,4 g de NaBr y se dosificaron 78,4 g de solución de NaOCl (del 14 % al 16 % en peso de cloro activo) en el intervalo de 30 minutos, manteniéndose constante el pH a 9,5 (± 0,5) mediante adición de NaOH al 30 % en peso. Entonces se ajustó el pH con HCl (20 % en peso) hasta 7,0 y se hizo precipitar el producto mediante adición de etanol (92 % en peso) en una proporción de volumen de 1:6 (solución : etanol). El producto se aisló mediante separación por decantación de la solución sobrenadante y se secó durante 24 horas a 50 °C y 125 mbar.

Ejemplo 2

Preparación de maltodextrina oxidada en C₁

- Se disuelven 100 g de maltodextrina (9,6 equivalentes de dextrosa, determinados graviméricamente) a 25 °C con agitación en 300 ml de agua y se oxidan mediante adición de 30 g de solución de hipoclorito de sodio (del 14 % al 16 % en peso de cloro activo) a pH 10 y se aísla y se seca como en el ejemplo 1.

Ejemplo 3

Preparación de maltodextrina oxidada en C₁

- Una mezcla de 45 g de maltodextrina (6,6 equivalentes de dextrosa, determinados graviméricamente) y 45 g de maltodextrina (14,0 equivalentes de dextrosa, determinados graviméricamente) se disuelve a 25 °C con agitación en 300 ml de agua y se oxida mediante adición de 25 g de solución de hipoclorito de sodio (del 14 % al 16 % en peso de cloro activo) y 0,6 g de bromuro de sodio a pH 10 y se aísla y se seca como en el ejemplo 1.

Ejemplos 4 a 7Acetilación

5 Se disolvieron 200 g de maltodextrina obtenida en el ejemplo 1 (1,23 mol de anhidroglucosa) en 660 ml de agua a 25 °C, y se ajustó el pH con NaOH al 30 % en peso hasta 8,5. Se añadió anhídrido acético con una velocidad de 1,7 ml/min. en distintas cantidades mostradas en la tabla 1, manteniéndose constante el pH mediante adición de NaOH al 30 % en peso a 8,5 ($\pm 0,5$). La solución se agitó durante una hora a un pH constante de 8,5 ($\pm 0,5$) y a continuación se ajustó con HCl al 20 % en peso hasta 7,0. El producto se hizo precipitar con etanol (92 % en peso) en la proporción de volumen de 1:6 (solución : etanol). El producto se aisló mediante separación por decantación de la solución sobrenadante y se secó durante 24 horas a 50 °C y 125 mbar.

15 Mediante variación de la cantidad de anhídrido acético añadido se obtuvieron distintos grados de acetilación. Los resultados están representados en la tabla 1.

Tabla 1

Ejemplo	Equivalente de Ac ₂ O (con respecto a anhidro-glucosa)	Grado de sustitución molar (RMN- ¹ H)	rendimiento [%] (mol de producto aislado/mol de anhidroglucosa usada)
4	1	0,84	24
5	0,67	0,61	65
6	0,33	0,31	69
7	0,16	0,14	74
1	-	no derivatizado	84

20 Debido a la acetilación se eleva la solubilidad del derivado de maltodextrina en etanol, lo que da como resultado un rendimiento reducido con aumento del grado de sustitución.

El grado de acetilación se determinó cualitativamente mediante espectroscopia de IR y cuantitativamente mediante espectroscopia de RMN.

25 Mediante espectroscopia de IR puede seguirse la acetilación mediante aumento de la banda a 1740 cm⁻¹ (oscilación de valencia C=O de COOR). El grado de acetilación molar se determinó mediante espectroscopia de RMN-¹H mediante la proporción de la intensidad de la señal de CH₃ a 2,0 - 2,3 ppm (grupo acetilo) con respecto a la intensidad de la señal a 3,0 - 4,5 ppm y 5 - 6 ppm (7 protones del grupo anhidroglucosa).

Ejemplos 8 a 11Succinilación

35 Se disolvieron 200 g de maltodextrina oxidada en C₁ obtenida en el ejemplo 1 en 655 ml de agua. El pH se ajustó con NaOH al 30 % en peso hasta 8,5, y se añadió anhídrido succínico en porciones en el intervalo de una hora a 25 °C, manteniéndose constante el pH mediante adición de NaOH al 30 % en peso a 8,5 ($\pm 0,5$). A continuación se ajustó el pH mediante adición de HCl al 20 % en peso hasta 7,0 y se hizo precipitar el producto con etanol (92 % en peso) en una proporción de volumen de solución : etanol de 1 : 6. El producto se aisló mediante separación por decantación de la solución sobrenadante y se secó durante 24 horas a 50 °C y 125 mbar.

40 Mediante variación de la cantidad añadida de anhídrido succínico se obtuvieron distintos grados de succinilación. Los resultados están representados en la tabla 2.

Tabla 2

Ejemplo	Equivalente de anhídrido succínico (con respecto a anhidroglucosa)	Grado de sustitución molar (RMN- ¹ H)	Rendimiento [%] (mol de producto aislado/mol de anhidroglucosa usada)
8	0,17	0,15	74
9	0,08	0,07	82
10	0,04	0,03	84
11	0,02	0,02	70
1	-	no derivatizado	84

45 La succinilación no influyó significativamente en la solubilidad de la maltodextrina oxidada.

50 Mediante espectroscopia de IR puede seguirse cualitativamente la succinilación mediante aumento de la banda a 1740 cm⁻¹ (oscilación de valencia C=O de COOR/COOH). El grado de succinilación molar se determinó mediante espectroscopia de RMN-¹H mediante la proporción de la intensidad de las dos señales de CH₂ a 2,4 - 2,7 ppm (grupo succinilo) con respecto a la intensidad de la señal a 3,0 - 4,5 ppm y 5 - 6 ppm (7 protones del grupo

anhidroglucosa).

Ejemplos 12 a 16

5 Carboximetilación

Se disolvieron 200 g de maltodextrina oxidada en C₁ obtenida en el ejemplo 1 en 660 ml de agua. Se añadieron 118 g de NaOH sólido, de modo que el pH ascendía a 13-14. Se añadió ácido cloroacético en porciones en el intervalo de 20 minutos y agitó entonces a 25 °C durante 3 horas. A continuación se ajustó el pH mediante adición de HCl al 20 % en peso hasta 7,0 y se hizo precipitar el producto con etanol (92 % en peso) en una proporción de volumen de solución : etanol de 1 : 6. El producto se aisló mediante separación por decantación de la solución sobrenadante y se secó durante 24 horas a 50 °C y 125 mbar.

15 Mediante variación de la cantidad añadida de ácido cloroacético se obtuvieron distintos grados de carboximetilación. Los resultados están representados en la tabla 3.

Tabla 3

Ejemplo	Equivalentes de ácido cloroacético (con respecto a anhidroglucosa)	Grado de sustitución molar (RMN- ¹ H)	Rendimiento [%] [mol de producto aislado/mol de anhidroglucosa usada)
12	0,35	0,034	63
13	0,23	0,024	63
14	0,18	0,017	76
15	0,09	0,014	64
16	0,05	0,008	63
1	-	no derivatizado	84

20 Los grados de carboximetilación conseguidos no influyeron significativamente en la solubilidad de la maltodextrina oxidada.

25 Mediante espectroscopia de IR no puede seguirse la carboximetilación debido a los bajos grados de sustitución en estos ejemplos. (ninguna banda clara a 1740 cm⁻¹ de la oscilación de valencia C=O.) El grado de carboximetilación molar se determinó mediante espectroscopia de RMN-1H mediante la proporción de la intensidad de los protones anoméricos a 5,6 ppm (grupo anhidroglucosa carboximetilada) con respecto a la intensidad de la señal de los protones anoméricos a 4,8 - 5,8 ppm (grupo anhidroglucosa sin derivatización).

Ejemplos 17 a 20

30 Sulfatación

35 Se disolvieron 200 g de maltodextrina oxidada en C₁ obtenida en el ejemplo 1 en 600 ml de agua y se calentaron hasta 30 °C. Se añadió complejo de SO₃-trimetilamina y se agitó la mezcla a 30 °C durante 30 minutos (la suspensión se convirtió a este respecto en una solución). Se añadió NaOH al 40 % en peso (1,7 equivalentes con respecto a la cantidad molar de complejo de SO₃-trimetilamina, que corresponde a 18 - 141 ml dependiendo del grado de sustitución) con una velocidad de 2,8 ml/min y se agitó la solución a 30 °C durante 2,5 horas. El pH se ajustó con HCl al 20 % en peso hasta 10,5. Se hizo precipitar el producto con etanol al 92 % en peso en una proporción de volumen de solución : etanol de 1 : 7 - 1 : 8. El producto se aisló mediante separación por decantación de la solución sobrenadante y se secó durante 24 horas a 50 °C y 125 mbar.

40 Mediante variación de la cantidad añadida de complejo de SO₃-trimetilamina se obtuvieron distintos grados de sulfatación. Los resultados están representados en la tabla 4.

Tabla 4

Ejemplo	Equivalente de reactivo de SO ₃ (con respecto a anhidroglucosa)	Grado de sustitución molar (RMN- ¹ H)	Rendimiento [%] (mol de producto aislado/mol de anhidroglucosa usada)
17	0,67	0,56	98
18	0,34	0,27	92
19	0,17	0,12	93
20	0,08	0,05	86
1	-	no derivatizado	84

45 El rendimiento creciente de la maltodextrina sulfatada oxidada está justificado por la solubilidad decreciente del producto en etanol.

Mediante espectroscopia de IR puede seguirse cualitativamente el grado de sulfatación (aumento de las bandas a 1260 y 830 cm^{-1} , oscilaciones de valencia de SO_4^{2-} .) El grado de sulfatación molar se determinó mediante espectroscopia de RMN- ^{13}C mediante la proporción de la intensidad de la señal de C_1 a 96 ppm (especie sulfatada) con respecto a la intensidad de la señal de C_1 a 103 ppm (especie no sulfatada).

5

Ejemplos 21 a 24

Fosfatación

Se disolvieron 300 g de maltodextrina oxidada en C_1 obtenida en el ejemplo 1, NaH_2PO_4 y Na_2HPO_4 (proporción molar de 1 : 1,8) en 7,5 l de agua y se ajustó el pH con HCl al 20 % en peso hasta 3,0. La solución se concentró en el rotavapor a 70 $^\circ\text{C}$ y 125 mbar hasta sequedad. El residuo se secó durante 16 horas a 50 $^\circ\text{C}$ y 125 mbar. Este producto se molió y se calentó durante 4 horas a 750 mbar hasta 160 $^\circ\text{C}$. Este material se molió de nuevo y se disolvió en agua en una proporción en peso de 1 : 4,4 (sólido : agua) a 50 $^\circ\text{C}$ durante 1 hora. La solución se enfrió hasta 25 $^\circ\text{C}$ y los residuos insolubles se separaron mediante centrifugación (5500 rpm durante 1 hora).

15

La solución resultante se filtró para la separación de ortofosfato libre mediante filtración de membrana con una membrana de nanofiltración (Nitto-Denko NTR-7410, retención promedio de NaCl del 10 %) a 22 bar y una velocidad de flujo de 180 - 210 l/hora. La separación del ortofosfato libre se controló mediante espectroscopia IR de las fracciones de lavado. La solución de la maltodextrina fosfatada oxidada se concentró en un rotavapor a 60 $^\circ\text{C}$ y 80 - 250 mbar hasta 1 l y entonces se hizo precipitar el producto con etanol en una proporción de volumen de 1 : 6 (solución : etanol). El producto se separó mediante centrifugación de la suspensión (5500 rpm durante 1 hora) y se secó durante 24 horas a 50 $^\circ\text{C}$ y 125 mbar.

20

Mediante variación de la cantidad añadida de la mezcla de NaH_2PO_4 y Na_2HPO_4 en una proporción molar de 1 : 1,8 se obtuvieron distintos grados de fosfatación. Los resultados están representados en la tabla 5.

25

El grado de sustitución molar se determinó mediante ICP-OES (*inductively coupled plasma-optical emission spectroscopy*, espectroscopia de emisión óptica de plasma acoplado inductivamente, contenido de fosfato total) y cromatografía de iones acoplada con medición de la conductividad (contenido de monofosfato libre).

30

Una determinación cualitativa del contenido de monofosfato libre se realizó mediante espectroscopia de RMN- ^{31}P . El monofosfato unido a polímero aparece en forma de señales anchas en el intervalo de aproximadamente de 0 - 2 ppm, mientras que el monofosfato libre muestra una señal nítida a aproximadamente 0,7 ppm. La señal amplia a - 10 ppm puede asignarse a oligofosfatos.

35

Tabla 5

Ejemplo	Equivalentes de PO_4 (con respecto a anhidro-glucosa)	Grado de sustitución molar (ICP)	PO_4 libre (ppm)	Oligofosfatos libres*** (ppm)	Rendimiento [%] (mol de producto aislado/mol de anhidroglucosa usada)
21	1,85	0,25	80	no determinado	22
22	0,55*	0,08	1	22	22
23	0,28	0,24	2	55	13
24	0,23**	0,08	58	52	18
1	no derivatizado	-	-	-	84

* Tiempo de reacción a 160 $^\circ\text{C}$ /740 mbar 16 horas en lugar de 4 horas
 ** La solución de maltodextrina/fosfato se hizo precipitar con etanol en lugar de concentrarla hasta sequedad
 *** Contenido determinado mediante RMN- ^{31}P

Ejemplos 25 a 29

40

Oxidación en C_2/C_3 (síntesis de dos etapas)

Se disolvieron 200 g de maltodextrina oxidada en C_1 obtenida en el ejemplo 1 en 600 ml de agua y se calentó la solución hasta 50 $^\circ\text{C}$. El pH se ajustó con HCl al 20 % en peso hasta de 8,5 a 9,0 y se añadieron de una vez 20 g de NaOCl (del 14 % al 16 % de cloro activo). La cantidad residual de NaOCl se añadió con una velocidad de 5,8 ml/min, manteniéndose constante el pH mediante adición de NaOH al 30 % en peso a 8,5 ($\pm 0,5$). La solución se agitó durante 1 hora a 50 $^\circ\text{C}$ y pH 8,5 ($\pm 0,5$). El pH se ajustó a continuación con HCl al 20 % en peso hasta 7. El producto se hizo precipitar con etanol al 92 % en peso en una proporción de volumen de solución : etanol de 1 : 6. El producto se aisló mediante separación por decantación de la solución sobrenadante y se secó durante 24 horas a 50 $^\circ\text{C}$ y 125 mbar.

50

Ejemplo 30

Oxidación en C₁/C₂/C₃ (síntesis de un sola etapa, derivatización *in-situ*)

5 Se disolvieron 200 g de maltodextrina con un equivalente de dextrosa de 12 en 660 ml de agua y se calentó la solución hasta 50 °C. Se añadieron 1,1 g de NaBr y se dosificaron 135,2 g de solución de NaOCl (del 14 % al 16 % en peso de cloro activo) en el intervalo de 30 minutos, manteniéndose constante el pH a 9,5 (± 0,5) mediante adición de NaOH al 30 % en peso. La solución se agitó durante 1 hora a 50 °C y pH 9,5 (± 0,5). El pH se ajustó a
10 continuación con HCl al 20 % en peso hasta 7. El producto se hizo reaccionar con etanol al 92 % en peso en una proporción de volumen de solución : etanol de 1 : 6. El producto se aisló mediante separación por decantación de la solución sobrenadante y se secó durante 24 horas a 50 °C y 125 mbar.

Mediante variación de la cantidad añadida de NaOCl (el 14 - 16 % de cloro activo) se obtuvieron distintos grados de oxidación en C₂/C₃ molar. Los resultados están representados en la tabla 6.

15

Tabla 6

Ejemplo	Equivalente de NaOCl	Grado de oxidación molar (RMN- ¹³ C)	Rendimiento [%] (mol de producto aislado/mol de anhidroglucosa usada)
25	0,48	0,042	72
26	0,24	0,022	71
27	0,12	0,012	88
28	0,06	no detectable	75
29	0,03	no detectable	78
30	0,12	0,017	89
1	-	no derivatizado	84

La variación del rendimiento aislado de los productos obtenidos es pequeña.

20 Mediante espectroscopia de IR pudo seguirse el grado de oxidación en C₂/C₃ mediante un aumento de las bandas a 1640 cm⁻¹ (oscilación de valencia C=O de COO⁻).

El grado molar de la oxidación en C₂/C₃ se determinó mediante espectroscopia RMN-¹³C mediante la proporción de la intensidad de la señal de COOH a 175 y 176 ppm (C₂ y C₃ oxidados) con respecto a la intensidad de la señal a 76 - 84 ppm (C₂ no oxidado).
25

Instrucciones de trabajo generales 1 : preparación de complejos de hierro

30 La preparación de complejos de hierro a partir de las maltodextrinas derivatizadas oxidadas obtenidas se realizó respectivamente con 100 g del derivado de maltodextrina:

A 352 g de solución de cloruro de hierro(III) (12 % en peso/peso de hierro) se añadieron con agitación (agitador de paletas) a temperatura ambiente en primer lugar 100 g de la maltodextrina derivatizada oxidada disuelta en 300 ml de agua y entonces 554 g de solución de carbonato de sodio (17,3 % en peso/peso).
35

Después mediante adición de solución de hidróxido de sodio se ajustó un pH de 11, la solución se calentó hasta 50 °C y se mantuvo durante 30 minutos a 50 °C. Después se acidificó mediante adición de ácido clorhídrico hasta un pH de 5 a 6, se mantuvo la solución durante otros 30 minutos a 50 °C y después se calentó hasta 97 - 98 °C y se mantuvo durante 30 minutos a esta temperatura. Tras enfriar la solución hasta temperatura ambiente se ajustó el valor de pH mediante adición de solución de hidróxido de sodio hasta 6 - 7. La solución se filtró entonces a través de un filtro estéril y se aisló el complejo mediante precipitación con etanol en la proporción 1 : 0,85 y se secó a vacío a 50 °C.
40

Ejemplos 31 a 33

45

Complejos de hierro acetilados

Según las instrucciones de trabajo generales 1 se obtuvieron los complejos de hierro acetilados 31 a 33 a partir de los derivados de maltodextrina obtenidos en los ejemplos 5 a 7, cuyas propiedades están resumidas en la siguiente tabla 7, respectivamente en comparación con un preparado patrón, que se preparó igualmente según las instrucciones de trabajo generales 1 a partir de maltodextrina oxidada en C₁, sin embargo no derivatizada tal como se obtiene en el ejemplo 1.
50

Tabla 7

Parámetro	Patrón	Ejemplo 31 MS = 0,14 (del ejemplo 7)	Ejemplo 32 MS = 0,31 (del ejemplo 6)	Ejemplo 33 MS = 0,61 (del ejemplo 5)
Contenido de Fe*	27,0	28,9	29,7	30,6
Mw	168.000	234.000	349.000	511.000
Mn	100.000	139.000	163.000	334.000
Cinética de degradación $\Theta = 0,5$	35	41	46	44

*valores con respecto a sustancia seca.

El uso de derivados de maltodextrina acetilados con un grado de sustitución molar de $>0,61$ condujo a productos inestables.

Los complejos de hierro acetilados mostraban contenidos en hierro elevados en comparación con el patrón y pesos moleculares crecientes con grado de sustitución creciente. La cinética de degradación al 50 % mostraba en comparación con el patrón valores similares. Los rendimientos de Fe de los complejos de hierro acetilados alcanzaban hasta el 97 %.

Ejemplos 34 a 36

Complejos de hierro succinilados

Según las instrucciones de trabajo generales 1 se obtuvieron los complejos de hierro succinilados 34 a 36 a partir de los derivados de maltodextrina obtenidos en los ejemplos 9 a 11, cuyas propiedades están resumidas en la siguiente tabla 8, respectivamente en comparación con un preparado patrón, que se preparó igualmente según las instrucciones de trabajo generales 1 a partir de maltodextrina oxidada en C_1 , sin embargo no derivatizada tal como se obtiene en el ejemplo 1.

Tabla 8

Parámetro	Patrón	Ejemplo 34 MS = 0,02 (del ejemplo 11)	Ejemplo 35 MS = 0,03 (del ejemplo 10)	Ejemplo 36 MS = 0,07 (del ejemplo 9)
Contenido de Fe*	27,0	24,3	26,9	24,4
Mw	168.000	260.000	347.000	773.000
Mn	100.000	128.000	145.000	188.000
Cinética de degradación $\Theta = 0,5$	35	28	32	6

* valores con respecto a sustancia seca.

El uso de derivados de maltodextrina succinilados con un grado de sustitución molar de $>0,07$ condujo a productos inestables.

Los complejos de hierro succinilados mostraban contenidos en hierro ligeramente reducidos en comparación con el patrón así como pesos moleculares crecientes con grado de sustitución creciente. La cinética de degradación al 50 % mostraba en comparación con el patrón valores similares con una excepción. Los rendimientos de Fe de los complejos succinilados alcanzaban hasta el 94 %.

Ejemplos 37 a 38

Complejos de hierro carboximetilados

Según las instrucciones de trabajo generales 1 se obtuvieron los complejos de hierro carboximetilados 37 y 38 a partir de los derivados de maltodextrina obtenidos en los ejemplos 15 y 16, cuyas propiedades están resumidas en la siguiente tabla 9, respectivamente en comparación con un preparado patrón, que se preparó igualmente según las instrucciones de trabajo generales 1 a partir de maltodextrina oxidada en C_1 , sin embargo no derivatizada tal como se obtiene en el ejemplo 1.

Tabla 9

Parámetro	Patrón	Ejemplo 37 MS < 0,01 (del ejemplo 16)	Ejemplo 38 MS = 0,014 (del ejemplo 15)
Contenido de Fe*	27,0	23,3	25,5
Mw	168.000	316.000	404.000
Mn	100.000	148.000	168.000

Cinética de degradación Θ = 0,5	35	36	32
*valores con respecto a sustancia seca.			

El uso de derivados de maltodextrina carboximetilados con un grado de sustitución molar de $>0,01$ condujo a productos inestables.

- 5 Los contenidos en hierro de los complejos de hierro carboximetilados se mostraban ligeramente reducidos en comparación con el patrón y los pesos moleculares crecían con grado de sustitución creciente. La cinética de degradación al 50 % mostraba en comparación con el patrón valores casi iguales. Los rendimientos de Fe de los complejos de hierro carboximetilados alcanzaban hasta el 97 %.

10 Ejemplos 39 a 41

Complejos de hierro oxidados en C_2/C_3

- 15 Según las instrucciones de trabajo generales 1 se obtuvieron los complejos de hierro oxidados en C_2/C_3 39 a 41 a partir de los derivados de maltodextrina obtenidos en los ejemplos 27, 28 y 29, cuyas propiedades están resumidas en la siguiente tabla 10, respectivamente en comparación con un preparado patrón, que se preparó igualmente según las instrucciones de trabajo generales 1 a partir de maltodextrina oxidada en C_1 , sin embargo no derivatizada tal como se obtiene en el ejemplo 1.

20 Tabla 10

Parámetro	Patrón	Ejemplo 39 MS < 0,01 (del ejemplo 29)	Ejemplo 40 MS < 0,01 (del ejemplo 28)	Ejemplo 41 MS = 0,012 (del ejemplo 27)
Contenido de Fe*	27,0	22,2	26,1	23,8
Mw	168.000	275.000	310.000	433.000
Mn	100.000	138.000	150.000	230.000
Cinética de degradación $\Theta= 0,5$	35	33	36	39
*valores con respecto a sustancia seca.				

El uso de derivados de maltodextrina oxidados en C_2/C_3 con un grado de sustitución molar de $>0,01$ condujo a productos inestables.

- 25 Los contenidos en hierro no mostraban ninguna tendencia uniforme, los pesos moleculares aumentaban con grado de sustitución creciente. La cinética de degradación al 50 % mostraba en comparación con el patrón valores casi iguales. Los rendimientos de Fe de los complejos de hierro oxidados en C_2/C_3 alcanzaban hasta el 95 %.

30 Ejemplos 42 a 44

Complejos de hierro sulfatados (síntesis de múltiples etapas)

- 35 Según las instrucciones de trabajo generales 1 se obtuvieron los complejos de hierro sulfatados 42 a 44 en síntesis de múltiples etapas a partir de los derivados de maltodextrina obtenidos en los ejemplos 18 a 20, cuyas propiedades están resumidas en la siguiente tabla 11, respectivamente en comparación con un preparado patrón, que se preparó igualmente según las instrucciones de trabajo generales 1 a partir de maltodextrina oxidada en C_1 , sin embargo no derivatizada tal como se obtiene en el ejemplo 1.

40 Ejemplo 45

Complejo de hierro sulfatado (síntesis de una sola etapa, derivatización *in-situ*)

- 45 Se disolvieron 100 g de maltodextrina con un equivalente de dextrosa de 12 en 300 ml de agua. Se añadieron 0,7 g de NaBr y se dosificaron 28,7 g de solución de NaOCl (del 14 % al 16 % en peso de cloro activo) en el intervalo de 30 minutos, manteniéndose constante el pH a 9,5 ($\pm 0,5$) mediante adición de NaOH al 30 % en peso. La solución se calentó a continuación hasta 30 °C, se añadieron 14,4 g de complejo de SO_3 -trimetilamina y se agitó posteriormente durante 30 min a 30 °C. Después se dosificaron 17,6 ml de NaOH al 40 % en peso y se agitó posteriormente durante 1 hora a 30 °C.

- 50 Tras enfriar la solución hasta 20 - 25 °C se añadieron con agitación 352 g de solución de cloruro de hierro(III) (12 % en peso/peso de Fe) y a continuación se dosificaron 554 g de solución de carbonato de sodio (17,3 % en peso/peso). Después mediante adición de solución de hidróxido de sodio se ajustó un pH de 11, se calentó la

ES 2 547 304 T3

solución hasta 50 °C y se mantuvo durante 30 minutos a 50 °C. Después mediante adición de ácido clorhídrico se acidificó hasta un pH de 5 a 6, se mantuvo la solución durante otros 30 minutos a 50 °C y después se calentó hasta 97 - 98 °C y se mantuvo durante 30 minutos a esta temperatura. Tras enfriar la solución hasta temperatura ambiente se ajustó el valor de pH mediante adición de solución de hidróxido de sodio hasta 6 - 7. La solución se filtró entonces a través de un filtro estéril y el complejo se aisló mediante precipitación con etanol en la proporción de 1 : 0,85 y se secó a vacío a 50 °C.

5

Tabla 11

Parámetro	Patrón	Ejemplo 42 MS = 0,05 (del ejemplo 20)	Ejemplo 43 MS = 0,12 (del ejemplo 19)	Ejemplo 44 MS = 0,27 (del ejemplo 18)	Ejemplo 45 MS = 0,12
Contenido de Fe*	27,0*	25,3	26,8	26,3	26,3
Mw	168.000	261.000	278.000	640.000	160.000
Mn	100.000	142.000	219.000	409.000	106.000
Cinética de degradación $\Theta = 0,5$	35	75	62	67	-
* valores con respecto a sustancia seca.					

10 El uso de derivados de maltodextrina sulfatados con un grado de sustitución molar de $>0,27$ condujo a productos inestables.

15 Los contenidos en hierro de los complejos de hierro sulfatados permanecían casi constantes con grado de sustitución creciente. Los pesos moleculares de los complejos de hierro sintetizados en múltiples etapas aumentaban con grado de sustitución creciente. La cinética de degradación al 50 % mostraba valores elevados en comparación con el patrón. Los rendimientos de Fe de los complejos de hierro sulfatados alcanzaban hasta el 100 %.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Complejo de hierro y derivado de hidrato de carbono soluble en agua, que puede obtenerse a partir de una solución acuosa de sal de hierro(III) y una solución acuosa del producto de la oxidación y derivatización posterior de una o varias maltodextrinas, realizándose la oxidación con una solución acuosa de hipoclorito a un valor de pH en el intervalo alcalino, encontrándose con el uso de una maltodextrina su equivalente de dextrosa a de 5 a 20 y con el uso de una mezcla de varias maltodextrinas el equivalente de dextrosa de la mezcla a de 5 a 20 y el equivalente de dextrosa de las maltodextrinas individuales implicadas en la mezcla a de 2 a 40, y realizándose la derivatización posterior con un reactivo adecuado.
- 10 2. Complejo de hierro e hidrato de carbono soluble en agua según la reivindicación 1, seleccionándose los derivados de maltodextrina obtenidos mediante la oxidación y la derivatización de ésteres de ácidos carboxílicos monobásicos o polibásicos, productos de oxidación en C₂/C₃, productos de carboxialquilación, carbamatos, éteres, amidas, anhídridos y ésteres de ácidos inorgánicos.
- 15 3. Complejo según las reivindicaciones 1 o 2, seleccionándose los derivados de maltodextrina obtenidos mediante oxidación y derivatización de ésteres de ácidos carboxílicos, ésteres de ácidos dicarboxílicos mixtos, productos de carboxialquilación, productos de oxidación en C₂/C₃, fosfatos y sulfatos.
- 20 4. Procedimiento para la preparación de un complejo de hierro e hidrato de carbono según una o varias de las reivindicaciones 1, **caracterizado por que** se oxidan una o varias maltodextrinas en solución acuosa a un valor de pH alcalino con una solución acuosa de hipoclorito, se realiza la derivatización posterior con un reactivo adecuado y la solución obtenida se hace reaccionar con la solución acuosa de una sal de hierro(III), encontrándose con el uso de una maltodextrina su equivalente de dextrosa a de 5 a 20 y con el uso de una mezcla de varias maltodextrinas el equivalente de dextrosa de la mezcla a de 5 a 20 y el equivalente de dextrosa de las maltodextrinas individuales implicadas en la mezcla a de 2 a 40.
- 25 5. Procedimiento según la reivindicación 4, realizándose la derivatización de la maltodextrina oxidada mediante uno de los siguientes procedimientos
- 30 a) esterificación con ácidos orgánicos o inorgánicos o derivados de los mismos
b) oxidación
c) carboxialquilación
d) eterificación
- 35 e) amidación
f) formación de carbamato
g) formación de anhídrido.
- 40 6. Procedimiento según las reivindicaciones 4 o 5, realizándose la derivatización mediante uno de los siguientes procedimientos
- 45 a) carboxilación con ácidos carboxílicos monobásicos o derivados de ácidos carboxílicos
b) oxidación en C₂/C₃
c) carboxilación con ácidos carboxílicos dibásicos o derivados de ácidos carboxílicos
d) carboxialquilación
e) fosfatación
f) sulfatación.
- 50 7. Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 4 a 6, **caracterizado por que** la oxidación de la maltodextrina o de las maltodextrinas se realiza en presencia de iones bromuro.
8. Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 4 a 7, **caracterizado por que** como sal de hierro(III) se usa cloruro de hierro(III).
- 55 9. Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 4 a 8, **caracterizado por que** se mezclan la maltodextrina oxidada, derivatizada y la sal de hierro(III) para dar una solución acuosa con un valor de pH que es bajo de modo que no se produzca ninguna hidrólisis de la sal de hierro(III), después de lo cual se eleva el valor de pH mediante adición de base hasta de 5 a 12.
- 60 10. Procedimiento según la reivindicación 9, **caracterizado por que** se realiza la reacción durante de 15 minutos a varias horas a una temperatura de 15 °C hasta el punto de ebullición.
- 65 11. Fármaco que contiene la solución acuosa de un complejo de hierro y derivado de hidrato de carbono de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, o se obtiene de acuerdo con una de las reivindicaciones 4 a 10.

12. Fármaco de acuerdo con la reivindicación 11, **caracterizado por que** está formulado para la administración parenteral u oral.
- 5 13. Complejo de hierro y derivado de hidrato de carbono de las reivindicaciones 1 a 3, u obtenido de acuerdo con una de las reivindicaciones 4 a 10, para su uso como medicamento.
14. Complejo de hierro y derivado de hidrato de carbono soluble en agua de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en un procedimiento para el tratamiento o la profilaxis de estados de carencia de hierro.
- 10 15. Uso de los complejos de hierro y derivado de hidrato de carbono de las reivindicaciones 1 a 3, u obtenidos de acuerdo con una de las reivindicaciones 4 a 10, para la preparación de un fármaco para el tratamiento o la profilaxis de estados de carencia de hierro.