

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 627 089**

51 Int. Cl.:

**C07D 309/40** (2006.01)

**A61K 33/26** (2006.01)

**A61P 7/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.01.2012 PCT/GB2012/050160**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.08.2012 WO12101442**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.01.2012 E 12708368 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.03.2017 EP 2668175**

54 Título: **Proceso para preparar una hidroxipirona de hierro**

30 Prioridad:

**27.01.2011 GB 201101370**

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

**26.07.2017**

73 Titular/es:

**SHIELD TX (UK) LIMITED (100.0%)  
Northern Design Centre, Baltic Business Quarter,  
Gateshead  
Tyne And Wear NE8 3DF, GB**

72 Inventor/es:

**STOCKHAM, MICHAEL ARTHUR**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 627 089 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

Proceso para preparar una hidroxipirona de hierro

5 La presente invención se refiere a un método de formación de compuestos de hidroxipirona de hierro.

Los documentos US 6.339.080 y US 6.635.631 describen la formación de complejos de hierro de 3-hidroxi-4-pironas donde un ácido carboxílico se proporciona como un contraión.

10 El documento EP 0159194 desvela complejos de hierro férrico neutros (es decir, de carga equilibrada) que comprenden combinaciones especificadas de ligandos seleccionados de 3-hidroxipironas, 3-hidroxipiridonas y ácidos monocarboxílicos específicos. Con el fin de producir complejos férricos neutros (es decir, de carga equilibrada), el documento EP 0159194 desvela la reacción de una solución etanólica de cloruro férrico con una solución de cloroformo de un ligando de hidroxipirona, seguido de ajuste del pH con carbonato sódico sólido.

15 Los documentos GB 2128998, GB 2157563 y EP 0107458 describen todos un método de preparación de complejos de maltol de hierro (III) neutros (es decir, de carga equilibrada) que implica mezclar una solución de maltol en cloroformo con una solución 1 M de cloruro férrico en etanol para proporcionar una relación molar 3:1 de maltol:hierro en la mezcla. Después de 5 minutos a 20 °C se añade un exceso molar de 10 de carbonato sódico sólido a la solución y la mezcla se agita durante 10 minutos. Entonces, la mezcla se filtra y el disolvente se evapora dando el complejo neutro que contiene maltol y el catión férrico en la proporción 3:1. La recristalización del complejo 3:1 en etanol proporciona el complejo férrico neutro puro.

20 El documento GB 2136806 describe la preparación de un complejo de hidroxipiridona de hierro usando liofilización y disolventes orgánicos.

25 El documento WO 03/097627 desvela un método de formación de un compuesto de hidroxipirona de hierro que comprende hacer reaccionar una sal de hierro de un ácido carboxílico y una hidroxipirona en una solución acuosa a un pH superior a 7.

30 Nurchi et al. (Journal of Inorganic Biochemistry, 104, 2010, 560-569) describen la síntesis de un quelato de ácido tri-kójico férrico que es muy soluble en la solución y así no precipita.

35 Batterman et al. (American Journal of the Medical Sciences, 1947, 214(3), 268-271) desvelan el uso de hidróxido de hierro coloidal para el tratamiento de anemia hipocrómica. Hikmat et al. (Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2004 104: Resumen 3681) describen el uso de terapia de sacarato de hidróxido férrico parental para anemia por deficiencia de hierro.

40 Gerard et al. (J. Chem. Research (S), 1980, página 314) desvelan complejos de hierro (III) de maltol (3-hidroxi-2-metil-4-pirona) que incluyen hidroxocomplejos, en un medio ácido.

Se ha usado cloruro férrico (véase Y Kidani, R Salto y Hisashi Koike 1970 Annual report of College of Pharmacy 1970) como material de partida para la síntesis de trimaltol férrico.

45 El cloruro férrico es un material de partida atractivo debido a que es barato, estable y está fácilmente disponible. Sin embargo, intentos por mejorar la síntesis de trimaltol férrico han estado impedidos por el hecho de que el cloruro férrico es más soluble a valores de pH ácidos, mientras que el maltol es más soluble a valores de pH alcalinos.

50 S A Mukha et al. (Chemistry of Sustainable Development 15, (2007) 448-458) describen el uso de disolventes orgánicos para vencer un problema básico de incompatibilidad de cloruro férrico y maltol en un medio acuoso.

55 Este proceso usando disolventes orgánicos sería considerado desfavorablemente por las autoridades reguladoras si se usara comercialmente. También sería un proceso extremadamente caro usando procedimientos de evaporación y las medidas que se requerirían para obtener un producto de lotes reproducibles que pudiera fabricarse según normas GMP (Buen Proceso de Fabricación).

60 Los procesos anteriores para producir complejos férricos neutros de hidroxipirona tienen varios inconvenientes. El primero de estos es que el proceso requiere el uso de disolventes orgánicos. Los disolventes orgánicos son caros, tóxicos e inflamables. Además, los residuos orgánicos obtenidos como resultado del proceso tienen que ser desechados, que requiere gasto adicional y medidas de seguridad.

65 Sigue existiendo la necesidad de métodos adicionales de formación de compuestos de hidroxipirona de hierro, tales como los compuestos de hidroxipirona de hierro que tienen pureza farmacéutica, métodos que evitan o reducen algunos o todos de los problemas anteriormente mencionados asociados a los métodos conocidos para producir complejos de hidroxipirona férrica neutros (es decir, de carga equilibrada). En particular, hay una necesidad de evitar el uso de disolventes orgánicos en el proceso, y/o de evitar impurezas previas y/o de aumentar el rendimiento de la

hidroxipirona férrica y/o de reducir la cantidad global de disolvente requerida para la reacción.

5 El documento US RE37534 E1 desvela un método de producción de maltol de hierro (III) que comprende la reacción de cloruro férrico con maltol en etanol acuosa, en el que el disolvente se evapora y 3:1 de maltol de hierro (III) puede ser posteriormente recristalizado en agua.

La materia de la invención se explica en las reivindicaciones adjuntas.

10 La presente invención proporciona métodos en los que la hidroxipirona de hierro, tal como trimaltol férrico, puede precipitarse en una solución acuosa o una solución alcalina acuosa. Además, el compuesto de hierro no carboxilato como material de partida puede dar una sal de sodio o de potasio de alta solubilidad para permitir la fácil eliminación del producto final en el entorno acuoso. La sal de sodio o de potasio también puede ser no tóxica, por ejemplo, cloruro.

15 El método de la invención puede evitar la formación de depósitos negros y gomas que consisten en polímeros de cloruro férrico / hidróxido férrico, además de precipitados no rojos, y especies de hidroxilo y cloruro de hierro mixtas, tales como, por ejemplo,  $\text{Fe}(\text{OH})_2(\text{Maltol})$  y  $\text{Fe}(\text{OH})(\text{Maltol})_2$ .

20 En una realización, la invención proporciona un método de formación de un compuesto de hidroxipirona de hierro en el que el hidróxido de hierro, tal como hidróxido férrico, está presente en una cantidad inferior o igual a aproximadamente el 10 % en peso basado en el peso del compuesto de hidroxipirona de hierro, tal como inferior o igual a aproximadamente el 5 % en peso o aproximadamente el 2 % en peso.

25 En una realización de la invención, el compuesto de hidroxipirona de hierro es un compuesto farmacéuticamente puro. Por ejemplo, el compuesto de hidroxipirona de hierro puede tener una pureza superior o igual a aproximadamente el 95, 96, 97, 98, 99 o el 99,5 %. Se prefiere que el compuesto de hidroxipirona de hierro que se precipita o precipitado y aislado y, opcionalmente, secado, tenga una pureza superior o igual a aproximadamente el 95, 96, 97, 98, 99 o el 99,5 %, preferentemente sin más purificación.

30 El término "precipitar", como se usa en el presente documento, incluye una etapa activa de hacer que precipite la hidroxipirona de hierro, por ejemplo, aumentando el pH de la solución acuosa a superior a 7 y/o añadiendo hidroxipirona. Sin embargo, se entenderá por un experto en la materia que el compuesto de hidroxipirona de hierro puede precipitar espontáneamente si las condiciones de reacción son adecuadas y sin la necesidad para llevar a cabo etapas adicionales. Por ejemplo, la solubilidad de la hidroxipirona de hierro puede ser inferior a la de los reactantes en la solución acuosa que hacen que precipite cuando los reactantes se combinan. Por tanto, el término "precipitar" también incluye la realización pasiva de permitir que la hidroxipirona de hierro precipite.

35 En una realización de la invención, la etapa de precipitar comprende aumentar el pH de la solución acuosa de un pH inferior a 7, tal como de 3 a 6 o 4 a 5, a superior a 7, tal como se define en el presente documento, y/o añadir hidroxipirona adicional a la solución acuosa que comprende una sal de hierro e hidroxipirona. La cantidad de hidroxipirona adicional puede ser, por ejemplo, suficiente para formar una relación molar de sal de hierro con respecto a hidroxipirona de aproximadamente 1:3 o mayor. Así, la cantidad de hidroxipirona adicional puede ser al menos la cantidad molar de la sal de hierro, tal como al menos una o dos veces la cantidad molar de la sal de hierro.

45 Alternativamente, la etapa de precipitar comprende combinar la sal de hierro e hidroxipirona en una relación molar de aproximadamente 1:3 o mayor en una solución acuosa a un pH superior a 7, tal como se define en el presente documento. La solución acuosa generalmente comprende al menos el 60 % v/v de agua como disolvente en una realización tal, por ejemplo del 70 al 100 % v/v, tal como aproximadamente el 100 % v/v.

50 En una realización, la etapa de precipitar comprende combinar la sal de hierro e hidroxipirona en una solución acuosa a un pH superior a 7, en la que la solución acuosa comprende al menos el 60 % v/v de agua como disolvente, por ejemplo del 70 al 100 % v/v, tal como aproximadamente el 100 % v/v.

55 En otra realización, la etapa de precipitar la hidroxipirona de hierro comprende la combinación de la sal de hierro e hidroxipirona.

60 El término "precipitado" incluye una fase sólida de la hidroxipirona de hierro, que puede distinguirse y separarse de la fase acuosa líquida o solución. La fase sólida puede ser amorfa o cristalina o mezclas de las mismas. En general, la hidroxipirona de hierro se forma como un sólido rojo burdeos.

65 En una realización de la invención, el compuesto de hidroxipirona de hierro precipitado se separa y se recoge de la solución, que, opcionalmente no comprende ningún disolvente orgánico como se define en el presente documento. La separación y recogida pueden llevarse a cabo usando cualquier medio adecuado conocido en la técnica tal como, por ejemplo, filtración, por ejemplo, filtración bajo presión ambiente o reducida (por ejemplo, inferior a 1 bar) o a vacío, o por centrifugación o decantación. Por el término "vacío", como se usa en el presente documento, se pretenden incluir presiones de, por ejemplo 100 nPa a 100 kPa, tales como de 100 mPa a 3 kPa o de 3 kPa a 70, 80

o 90 kPa.

5 El término "solución acuosa" incluye soluciones en las que el disolvente comprende agua. La solución normalmente está principalmente compuesta de agua, tal como superior al 30 %, 40 %, 50 %, 60 % v/v de agua, o superior al 70 %, 80 % o 90 % v/v de agua, por ejemplo del 60 al 100 % v/v de agua, o del 80 al 98 % v/v de agua, tal como del 85 al 95 % v/v de agua basado en el volumen total de disolvente o solución. En una realización de la invención, el disolvente de la solución acuosa comprende o es agua. El agua puede ser agua destilada.

10 En una realización, la solución acuosa en la que la reacción tiene lugar y en la que se produce la precipitación es la misma solución acuosa. Normalmente, el método de la invención no implica la eliminación del disolvente de la solución acuosa, tal como mediante evaporación rotatoria, y sustitución con otro disolvente, tal como un disolvente orgánico.

15 En una realización de la invención, el disolvente de la solución acuosa no se elimina a presión reducida o evapora. En otra realización, la solución acuosa no está liofilizada.

20 En una realización, la solución acuosa puede comprender disolventes distintos de agua a condición de que no afecten la capacidad de la hidroxipirona de hierro para precipitar en la solución acuosa. Por ejemplo, la solución acuosa puede comprender un alcohol, tal como etanol. La cantidad de disolvente distinto de agua puede ser inferior al 20 % v/v, tal como inferior al 10 % v/v.

25 En una realización de la invención, la concentración de hidroxipirona, tal como maltol, en la solución acuosa es mayor de 0,03 M, tal como de 0,04 a 2 M, por ejemplo de superior a 0,08 a 1,5 o 1 M. Las concentraciones de la sal de hierro e hidroxipirona pueden ser tales que proporcionen una relación molar de hierro con respecto a hidroxipirona en el intervalo de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:5, tal como aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1:3. Por ejemplo, la relación molar de hierro con respecto a hidroxipirona puede ser aproximadamente 1:3 o superior, tal como aproximadamente 1:3 en la solución acuosa. La concentración molar de la sal de hierro puede ser mayor o menor que la concentración molar de hidroxipirona, pero es generalmente menos.

30 Normalmente, las soluciones acuosas usadas están sustancialmente libres de disolventes orgánicos tales como, por ejemplo, alcoholes, tales como metanol y etanol, además de cetonas tales como acetona, y disolventes halogenados, tales como cloroformo y diclorometano, o ésteres tales como acetato de etilo. El término "sustancialmente libre" pretende significar que la solución acuosa comprende menos del 10 % (preferentemente menos del 5 %, más preferentemente menos del 1 %, lo más preferentemente, sustancialmente el 0 %) de disolvente orgánico volumen a volumen (v/v) de la solución acuosa total.

35 En una realización de la invención, el método no comprende el uso de un disolvente orgánico, tal como se ha definido anteriormente. Por ejemplo, no puede usarse disolvente orgánico para formar el compuesto de hidroxipirona de hierro, además de para aislar y/o purificar el compuesto de hidroxipirona de hierro.

40 La solución acuosa en los métodos de la invención también está generalmente sustancialmente libre de tampones, tales como citrato, acetato, glicina y sulfonato de morfolina-propano (MOPS) y similares. El término sustancialmente libre es como se ha definido anteriormente. En una realización, la solución acuosa no comprende un tampón y el método se lleva a cabo en ausencia de un tampón.

45 Ventajosamente, la hidroxipirona de hierro, como se define en el presente documento, tal como trihidroxipirona férrica, se produce en una cantidad de superior a 5 g, por ejemplo, superior a 10 g, 50 g, 100 g o 1 kg, tal como de 10 g o 100 g a 10 kg o 50 g o 500 g a 5 kg en los métodos de la invención.

50 En una realización, el método comprende hacer reaccionar la hidroxipirona con una sal de hierro no de carboxilato en una solución alcalina acuosa. "Solución alcalina acuosa" pretende significar una solución acuosa, tal como se define en el presente documento, que tiene un pH inicial y/o final superior a 7.

55 El término "pH inicial" generalmente se refiere al pH de la solución antes de la adición de la sal de hierro o solución de la misma, además de la hidroxipirona. El término "pH final" generalmente se refiere al pH de la solución después de añadir la sal de hierro o solución de la misma, o una mezcla que incluye la sal de hierro e hidroxipirona, y se forma la hidroxipirona de hierro. La solución alcalina acuosa generalmente comprende una base, tal como se define en el presente documento.

60 Normalmente, el pH de la solución es no tamponado, así el pH de la solución puede variar durante el proceso desde el valor inicial, aunque en una realización puede estar. Generalmente, el pH inicial y el pH final son ambos superiores a 7, tal como se define en el presente documento, aunque el pH puede disminuir por debajo de 7 durante al menos parte de la reacción. En ese caso, el pH puede ajustarse a por encima de 7 con el fin de precipitar la hidroxipirona de hierro en una solución acuosa.

65

En una realización de la invención, el pH de la solución acuosa es mayor de aproximadamente 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 en toda la reacción. Por ejemplo, el pH de la solución acuosa es preferentemente superior a aproximadamente 7 durante el transcurso de la reacción.

5 En una realización de la invención, el pH de la solución acuosa no se ajusta, tal como mediante la adición de base, por ejemplo, hidróxido sódico o carbonato sódico, seguido de combinar la sal de hierro y la hidroxipirona.

10 En una realización de la invención, se hacen reaccionar la sal de hierro no de carboxilato y una hidroxipirona en una solución acuosa a un pH superior a 7. Esta solución acuosa y todas las soluciones acuosas tratadas en el presente documento se preparan preferentemente usando agua desionizada o agua destilada. Es particularmente preferido si las soluciones se preparan usando agua destilada.

15 La solución acuosa en la que tiene lugar la reacción entre la sal de hierro y la hidroxipirona está preferentemente a un pH inicial y/o final superior a aproximadamente 7,2, 8, o preferentemente superior a aproximadamente 9, más preferentemente a un pH inicial y/o final superior a aproximadamente 10. En una realización, el pH de la solución está a un pH inicial y/o final en el intervalo de aproximadamente 7,1 a aproximadamente 14, o de 7,1 a 10, 11 o 12, más preferentemente de aproximadamente 7,3, 7,5 o aproximadamente 9,1 a aproximadamente 13, particularmente preferentemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 13, tal como durante el método.

20 En una realización, el pH de la solución acuosa es mayor de 7 a inferior a 11 o 10, por ejemplo aproximadamente 7,2 a 9, tal como 7,4 a 8. Esto puede servir para limitar la producción de hidróxido férrico.

25 El pH de la solución acuosa en la que precipita la hidroxipirona de hierro puede ser como se ha definido anteriormente, por ejemplo, superior a 7 a aproximadamente 9, 10 u 11, tal como de aproximadamente 7,2 a 9 o 7,4 a 8, o superior a 8 o 9. Opcionalmente, el pH de la solución acuosa en la que precipita la hidroxipirona de hierro puede ser superior a 7 a inferior a 10 u 11. Alternativamente, el pH de la solución acuosa en la que precipita la hidroxipirona de hierro puede ser inferior o igual a 7, por ejemplo, de 5 a 7 o de 5,5 a 6. Esto puede ser particularmente adecuado cuando la relación molar de hidroxipirona con respecto a sal de hierro usada sea mayor de 3:1, tal como 3,1:1 o mayor, 3,5:1 o mayor o 4:1 o mayor, por ejemplo, de 3,5: 1 o 4:1 hasta 10:1.

30 Como se ha descrito anteriormente, el pH de la solución acuosa puede disminuir por debajo de aproximadamente 7 durante al menos parte de la reacción entre la hidroxipirona y la sal de hierro. En una realización del método, el pH inicial de la solución acuosa es inferior o igual a aproximadamente 7. Por ejemplo, el pH inicial de la solución puede ser de aproximadamente 3 a aproximadamente 7, tal como de aproximadamente 4 a aproximadamente 6 o aproximadamente 6 a aproximadamente 7. El pH puede entonces aumentarse a superior a 7, tal como se ha definido anteriormente. El aumento de pH puede lograrse, por ejemplo, por la adición de la solución a una solución alcalina, tal como una solución que tiene un pH superior a 7, tal como de 8 a 11 o superior a 9 a 10. Una solución tal puede comprender hidroxipirona. Alternativamente, pueden añadirse cantidades de base adicionales a la solución para aumentar el pH.

40 En una realización de la invención, el pH de la solución acuosa no disminuye por debajo de 2, 3, 4, 5 o 6 durante la reacción. Por ejemplo, el pH de la solución acuosa puede estar en el intervalo de 2 a 13, tal como 4 a 11, por ejemplo 5 a 10 o 6 a 9 durante la reacción.

45 Cualquiera de los valores de pH anteriores puede lograrse usando una solución acuosa que comprende una base adecuada a una cierta concentración. "Base adecuada" pretende significar cualquier base que no forma un complejo con un catión de hierro bajo las condiciones de reacción o interfiere de cualquier otra forma con la reacción entre la sal de hierro y la hidroxipirona. La solución acuosa puede comprender una única base o una mezcla de dos o más bases.

50 El pH puede medirse usando cualquiera de los medios conocidos para el experto en la materia. Esto puede incluir cualquiera de los pH-metros disponibles comercialmente disponibles o papel indicador universal.

55 Preferentemente, la base es soluble en agua a temperatura ambiente (por ejemplo, de 0 a 40 °C) hasta el punto que sea capaz de proporcionar el pH deseado.

60 Ejemplos de bases adecuadas para su uso en la presente invención incluyen: hidróxidos, tales como bases seleccionadas del grupo que consiste en: hidróxidos de metales alcalinos, tales como hidróxido sódico y potásico, hidróxido de amonio; e hidrogenocarbonato o carbonato de sodio o potasio. En una realización, la base no comprende un carbonato, tal como carbonato sódico, o un hidrogenocarbonato.

La base puede seleccionarse del grupo que consiste en: hidróxidos de metales alcalinos y mezclas de los mismos. En una realización, la base está seleccionada de hidróxido sódico o hidróxido potásico y mezclas de los mismos, o hidróxido sódico.

65

La cantidad de base en la solución acuosa puede oscilar adecuadamente del 0,1 % al 50 % en peso/volumen de la solución acuosa. Preferentemente, sin embargo, la cantidad de base oscila del 5 % al 40 % en peso/volumen de la solución acuosa. En una realización de la invención, la cantidad de la base, tal como hidróxido de metal alcalino, en la solución acuosa es de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 20 % en peso/volumen, tal como

5

En una realización de la invención, la relación molar de hidroxipirona con respecto a sal de hierro en la solución acuosa es al menos 3:1. Ventajosamente, la relación molar relativa puede estar en el intervalo de 3:1 a 5:1. Sin embargo, en una realización particularmente preferida de la presente invención, la relación molar de hidroxipirona con respecto a sal de hierro es 3,1:1 a 3,5:1.

10

En una realización de la invención, la relación molar de hidroxipirona con respecto a sal de hierro usada es mayor de 3:1, tal como aproximadamente 4:1 o mayor. Puede desearse proporcionar un exceso tal de la hidroxipirona, que no reacciona con hierro, en la solución y la composición obtenida. Por tanto, por ejemplo, el usar una relación molar de hidroxipirona, tal como maltol, con respecto a sal de hierro superior a 3:1, por ejemplo, aproximadamente 4:1 o mayor, puede reducir la formación de hidróxido de hierro y/o reducir el pH al que puede producirse la precipitación de hidroxipirona de hierro, tal como trihidroxipirona férrica, por ejemplo, trimaltol férrico, a, por ejemplo, inferior a aproximadamente 7, tal como de 5 a 7 o aproximadamente 5,5 a 6. El reducir el pH, como se ha especificado previamente, también puede evitar o reducir la formación de hidróxido de hierro.

15

20

El experto en la materia apreciará que el pH y la solubilidad de compuestos de hidroxipirona de hierro particulares en solución acuosa también determinarán la naturaleza de los compuestos de hierro formados. Por tanto, la relación molar relativa de hidroxipirona con respecto a sal de hierro puede ser ligeramente inferior a 3:1 a valores de pH más altos (es decir, superiores a 10) o con complejos que son menos solubles en las soluciones acuosas con el fin de producir rendimientos aceptables de compuestos de hidroxipirona de hierro.

25

En una realización de la invención, una solución acuosa a un pH especificado anteriormente se prepara añadiendo una cantidad de base a agua, preferentemente agua desionizada o destilada.

30

La concentración de base determinará el valor de pH y la cantidad de base necesaria para proporcionar un valor de pH particular puede calcularse en consecuencia.

La sal de hierro y/o la hidroxipirona pueden añadirse a la solución acuosa a un pH especificado anteriormente en una forma sólida. Alternativamente, la sal de hierro y la hidroxipirona pueden añadirse cada una por separado, en cualquier orden, o al mismo tiempo, a una solución acuosa, que no comprende la sal de hierro o hidroxipirona, en soluciones acuosas separadas, tal como se define en el presente documento.

35

La presente invención reconoce que la forma en la que la sal de hierro y la hidroxipirona se combinan puede evitar la formación de productos secundarios no deseables, tales como aquellos descritos anteriormente. Normalmente, la sal de hierro se añade en una forma sólida a una solución acuosa que comprende la hidroxipirona. Sin embargo, la sal de hierro puede añadirse a la hidroxipirona en forma de una solución acuosa de la sal de hierro. Para la sal de hierro, el pH de la solución acuosa es generalmente inferior a 7. Para sales férricas, por ejemplo, el pH de la solución acuosa está generalmente en el intervalo de 1 a 4. Para sales ferrosas, por ejemplo, el pH de la solución acuosa está generalmente en el intervalo de 3 a 6. Este intervalo de pH puede ayudar a estabilizar los iones hierro contra la hidrólisis y otras formas de descomposición. En general, se prefieren soluciones recién preparadas de las sales de hierro si van a usarse soluciones de la sal de hierro.

40

45

En una realización de la invención, la solución recién preparada de la sal de hierro es una solución que se usa en el plazo de aproximadamente o menos de 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 horas desde su preparación, tal como en el plazo de aproximadamente 30 minutos, 20 minutos o 10 minutos.

50

En otra realización de la invención, la sal de hierro se añade a una solución acuosa que comprende la hidroxipirona durante un periodo de tiempo de aproximadamente 5 minutos a 20 horas, tal como de 10 minutos a 10 horas, por ejemplo, de 30 minutos a 5 horas o 1 hora a 2 horas. Por ejemplo, una solución acuosa de la sal de hierro puede añadirse gota a gota a la hidroxipirona durante cualquiera de los periodos de tiempo anteriores.

55

La reacción de la hidroxipirona con una sal de hierro no de carboxilato puede llevarse a cabo bajo temperatura ambiente, tal como de 5 a 35 °C. En una realización, el método se lleva a cabo a una temperatura que es superior a ambiente. Por ejemplo, la solución acuosa puede estar a una temperatura superior a 40 °C, tal como superior a 50 °C, o 60 °C o 70 °C o 80 °C o 90 °C, por ejemplo de 40 a 100 °C, tal como de 50 a 90 °C o 60 a 80 °C. Por tanto, el método puede llevarse a cabo a estas temperaturas.

60

Se ha encontrado ventajosamente que las hidroxipironas son estables a estas temperaturas más altas, donde se potencia la solubilidad. Por tanto, pueden usarse concentraciones más altas de hidroxipironas que producen un producto precipitado, tal como tras la adición de la sal de hierro, opcionalmente seguido de enfriamiento a temperatura ambiente.

65

En una realización, el método comprende hacer reaccionar la hidroxipirona con una sal de hierro no de carboxilato a una temperatura superior a aproximadamente 40 °C tal como superior a aproximadamente 50 °C, o aproximadamente 60 °C o 70 °C o 80 °C o 90 °C o como se ha definido anteriormente. La solución acuosa puede tener un pH de aproximadamente 6 a aproximadamente 8, tal como aproximadamente 7 a estas temperaturas, o a pH superior a 7, como se ha definido anteriormente.

La sal de hierro no de carboxilato normalmente se añade a la hidroxipirona en los métodos de la invención. La hidroxipirona está generalmente en una solución alcalina acuosa como se define en el presente documento, pero puede estar a un pH inferior o igual a 7, tal como de 3 a 7, al menos inicialmente.

En una realización, la sal de hierro no de carboxilato se añade a la hidroxipirona, tal como en una solución acuosa como se define en el presente documento. Por ejemplo, la hidroxipirona puede estar en una solución acuosa, tal como una solución alcalina acuosa, a la que se añade la sal no de carboxilato. Alternativamente, la hidroxipirona puede combinarse con una solución acuosa, tal como agua, que no es necesariamente alcalina, la solución se calienta, tal como a una temperatura indicada anteriormente, y la sal no de carboxilato se combina con la solución calentada. La solución resultante puede combinarse con una solución alcalina acuosa separada que comprende la hidroxipirona. Por ejemplo, la solución calentada puede añadirse a una solución alcalina acuosa que comprende la hidroxipirona.

La sal de hierro y la hidroxipirona pueden combinarse con la solución acuosa, tal como se ha definido anteriormente, antes de calentar a, por ejemplo, más de 60 °C, y entonces combinarse con una solución alcalina acuosa separada que comprende la hidroxipirona. La solución alcalina acuosa puede tener cualquier pH como se ha definido anteriormente.

El pH de la solución puede entonces ajustarse a superior a 7 con el fin de precipitar la hidroxipirona de hierro y/o puede añadirse hidroxipirona adicional como se ha descrito anteriormente.

Así, en una realización, se forma un complejo 1:1 y/o 1:2 de hidroxipirona de hierro, que es una monohidroxipirona de hierro, un compuesto de dihidroxipirona de hierro, o una mezcla de los mismos, a un pH inferior a o aproximadamente 7 haciendo reaccionar la hidroxipirona y la sal de hierro. La relación molar de hierro con respecto a hidroxipirona puede ser de aproximadamente 1:1 a 1:2. El pH de la solución puede entonces ajustarse a superior a 7 con el fin de precipitar la hidroxipirona de hierro. Alternativamente, o además, la solución acuosa que comprende un complejo 1:1 y/o 1:2 de hidroxipirona de hierro puede hacerse reaccionar con una cantidad adicional del compuesto de hidroxipirona para precipitar el compuesto de hidroxipirona de hierro. La cantidad adicional de la hidroxipirona puede ser como se ha descrito anteriormente, que es suficiente para formar el complejo 1:3 de hidroxipirona de hierro.

Así, el método de la invención puede comprender una primera etapa de formar un complejo de mono o dihidroxipirona de hierro, o mezclas de las mismas, haciendo reaccionar la sal de hierro con una hidroxipirona, tal como donde la relación de la concentración molar de la sal de hierro con respecto a la hidroxipirona es mayor de 1:3, tal como 1:1, 2:1, 3:1 o 5:1, y una segunda etapa de formar un compuesto de trihidroxipirona de hierro mediante la adición de hidroxipirona adicional y/o ajustar el pH a superior a 7, tal como se define en el presente documento. La hidroxipirona adicional puede ser cualquier cantidad suficiente para formar la trihidroxipirona de hierro, o el complejo 1:3 de hidroxipirona de hierro, tal como se ha descrito anteriormente. No hay necesidad de aislar el complejo de mono o dihidroxipirona de hierro "intermedio", aunque podría hacerse esto y completarse la reacción en una etapa posterior.

En una realización de la invención, se forma una monohidroxipirona de hierro, una dihidroxipirona de hierro, o una mezcla de las misma, haciendo reaccionar la hidroxipirona con una sal no de carboxilato a un pH inicial inferior a 7 y/o se añade compuesto de hidroxipirona adicional a la solución acuosa y/o el pH se aumenta a superior a 7.

En una realización de la invención, la hidroxipirona y la sal de hierro no de carboxilato se hacen reaccionar en una solución acuosa que tiene un pH en el intervalo de, por ejemplo, 3 a 7, tal como 4 a 5. Entonces, el pH de la solución se aumenta a más de 7, por ejemplo, 7,2 a 9 o 7,4 a 8, con el fin de precipitar el compuesto de hidroxipirona de hierro, tal como trihidroxipirona férrica, en la solución. La relación molar de la hidroxipirona con respecto a la sal de hierro no de carboxilato usada está preferentemente en el intervalo de superior o igual a 3:1, por ejemplo, 5:1 a 3,1:1, tal como aproximadamente 4:1 o mayor. Toda la hidroxipirona puede usarse inicialmente al pH bajo o una porción puede combinarse después, tal como antes, al mismo tiempo o después de aumentar el pH.

A un pH de 3 a 7, la hidroxipirona y la sal de hierro no de carboxilato pueden reaccionar para formar predominantemente complejos "protonados", es decir, complejos de hidroxipirona positivamente cargados con hierro en los que la relación molar de hierro con respecto a hidroxipirona es 1:1 o 1:2. Éstos pueden tener una solubilidad relativamente más alta en solución acuosa en comparación con los complejos 1:3 neutros. El aumentar el pH puede aumentar la cantidad de complejo neutro con una solubilidad más baja y éste puede precipitar.

- 5 El término "sal de hierro no de carboxilato" pretende referirse a sales de hierro, tales como sales ferrosas y férricas, que no comprenden aniones carboxilato, tales como aquellas descritas en el documento WO 03/097627. Las sales de hierro no de carboxilato, por tanto, generalmente comprenden sales de hierro de aniones inorgánicos, tales como cloruro, nitrato y sulfato. Una solución acuosa de la sal de hierro no de carboxilato normalmente tiene un pH inferior a 7, tal como de 0 a 6, 1 a 5, 2 a 4 o aproximadamente 3. La sal de hierro normalmente tiene una solubilidad en agua de al menos 20 g/100 ml de agua a 20 °C, tal como al menos 40 g/100 ml de agua.
- 10 En una realización, la sal de hierro no de carboxilato está en forma de un sólido, tal como un polvo, o una solución acuosa de la sal, donde la solución acuosa es como se define en el presente documento. La solución acuosa de la sal de hierro generalmente tiene un pH inferior a 7, tal como de 0 a 7, 1 a 6, 2 a 5 o 3 a 4. El sólido o la solución pueden combinarse con o añadirse a la hidroxipirona, tal como en una solución acuosa o una solución alcalina acuosa, en una o más etapas o estadios. Por ejemplo, puede añadirse una porción de la sal de hierro, seguido de la adición de base para ajustar el pH y opcionalmente otra porción de la sal de hierro.
- 15 La sal de hierro no de carboxilato y el compuesto de hidroxipirona de hierro pueden ser independientemente farmacéuticamente aceptables o no tóxicos.
- 20 Las sales de hierro de la invención generalmente incluyen aniones inorgánicos, es decir, los aniones no comprenden carbono e hidrógeno. En una realización, la sal de hierro no de carboxilato está seleccionada de una sal ferrosa o una férrica o mezcla de las mismas, tal como, por ejemplo, cloruro férrico, sulfato férrico, nitrato férrico, cloruro ferroso, nitrato ferroso, sulfato ferroso, tal como sulfato ferroso heptahidratado, y mezclas de los mismos. La sal puede ser anhidra o un hidrato. Por ejemplo, el cloruro férrico puede estar en forma de un hexahidrato y el cloruro ferroso en forma de un tetrahidrato.
- 25 Los compuestos de hidroxipirona de hierro formados por el método de la invención son preferentemente complejos neutros que comprenden cationes hierro y aniones hidroxipirona y sin aniones de equilibrio de carga adicionales, tales como hidróxido o cloruro. En una realización de la invención, la hidroxipirona de hierro es una tri(hidroxipirona) de hierro, es decir,  $\text{Fe}(\text{hidroxipirona})_3$ , tal como tri(hidroxipirona) férrica.
- 30 Se ha encontrado que las sales ferrosas pueden oxidarse *in situ* en los métodos de la invención para proporcionar compuestos de hidroxipirona férrica.
- 35 En una realización de la invención, el compuesto de hidroxipirona de hierro proporcionado por el método de la invención es una trihidroxipirona férrica, donde la hidroxipirona es como se define en el presente documento, tal como trimaltol férrico o trietilmaltol férrico.
- 40 "Complejo neutro" pretende significar que la carga positiva en el catión hierro está equilibrada por la carga negativa sobre los ligandos en el complejo. Por tanto, la carga total en el complejo de hidroxipirona de hierro es cero. Debido a que hay un equilibrio interno de cargas entre el catión hierro y los ligandos de hidroxipirona, no hay necesidad de aniones que se unan no covalentemente adicionales, tales como cloruro, para equilibrar cualquier carga restante en el catión hierro.
- El compuesto de hidroxipirona de hierro comprende hierro en el estado de oxidación férrico ( $\text{Fe}^{3+}$ ).
- 45 En una realización de la invención, la hidroxipirona de hierro, tal como trihidroxipirona férrica, producida por el método tiene una solubilidad en agua o la solución acuosa a 25 °C inferior a aproximadamente 20 g/100 ml de solución acuosa o agua, tal como inferior a aproximadamente 10 g/100 ml de solución acuosa o agua, tal como inferior a aproximadamente 5 g/100 ml de solución acuosa o agua. Por ejemplo, la solubilidad de la hidroxipirona de hierro puede ser de aproximadamente 1 g/100 ml de solución acuosa o agua a aproximadamente 7 g/100 ml de agua, tal como aproximadamente 3 a 5 g/100 ml de agua o aproximadamente 3,5 o 4 g/100 ml de solución acuosa. El agua a 25 °C. Por ejemplo, la máxima solubilidad de trimaltol férrico en agua es aproximadamente 3,5 g/100 ml de agua a aproximadamente 25 °C.
- 50 Cuando el hierro está presente en el estado férrico, el complejo de hidroxipirona de hierro neutro comprende hidroxipirona y hierro férrico en la relación estequiométrica de 3:1 de hidroxipirona: hierro férrico. El complejo de hierro férrico neutro e hidroxipirona comprende tres ligandos de hidroxipirona bidentados monobásicos covalentemente unidos a un ión férrico. El ligando de hidroxipirona es un ligando bidentado y es monobásico. El ligando de hidroxipirona individualmente cargado contiene un grupo  $-\text{O}^-$  en lugar del grupo  $-\text{OH}$  presente en el ligando de hidroxipirona neutro.
- 60 Los ligandos de hidroxipirona en los compuestos de hidroxipirona de hierro pueden ser iguales o diferentes. En una realización preferida, todos los ligandos de hidroxipirona son iguales.
- 65 Ventajosamente, el compuesto de hidroxipirona de hierro puede estar completamente o sustancialmente libre de complejos de hidroxipirona férrica cargados y complejos férricos de ligando mixto neutros que comprenden ligandos de carboxilato covalentemente unidos.



"Complejos de hidroxipirona férrica cargados" pretende significar complejos de hidroxipirona férrica en los que la relación estequiométrica de hidroxipirona con respecto a hierro férrico es 2:1 o 1:1, de manera que la carga en el catión férrico no esté internamente equilibrada por la carga en el ligando de hidroxipirona. La carga total en el complejo puede ser +1 o +2 y se requerirá al menos un contraión, tal como, por ejemplo, cloruro, con el fin de equilibrar la carga.

Por "sustancialmente libre" se indica que los complejos férricos cargados o complejos férricos de ligando mixto neutros que comprenden ligandos de carboxilato comprenden menos del 10 % en peso del peso total de las especies de hierro en la composición final, basado en la composición, y preferentemente menos del 5 %, tal como menos del 2 % en peso o el 1 % en peso o aproximadamente el 0 % en peso.

Donde el compuesto de hidroxipirona de hierro tiene uno o más centros quirales, el compuesto de hidroxipirona de hierro puede obtenerse como o bien enantiómero puro o bien diaestereoisómero, una mezcla racémica o una mezcla enriquecida en tanto enantiómero como diaestereoisómero. La mezcla de enantiómeros o diaestereoisómeros puede separarse y purificarse usando cualquiera de los métodos conocidos en la materia. Sin embargo, la mezcla de isómeros ópticos normalmente no se separa y purifica.

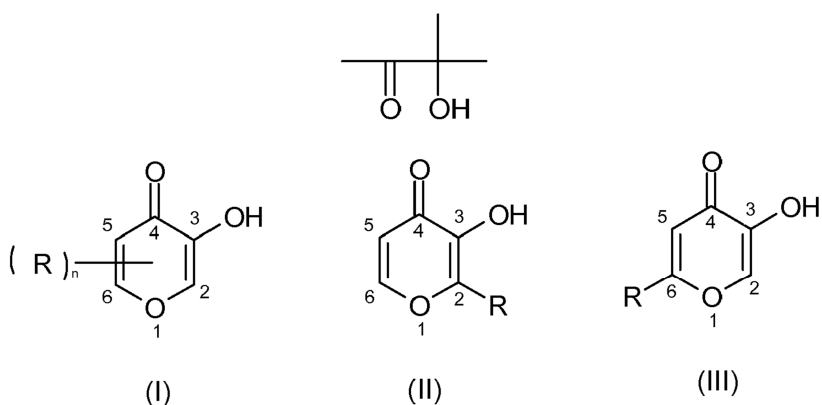
La hidroxipirona usada en el método de la presente invención es una 3-hidroxi-4-pirona o una 3-hidroxi-4-pirona en la que uno o más de los átomos de hidrógeno unidos a los átomos de carbono del anillo está sustituido con un grupo de hidrocarburo alifático que tiene 1 a 6 átomos de carbono.

Las 3-hidroxi-4-pironas sustituidas pueden comprender más de un tipo de grupo de hidrocarburo alifático. Sin embargo, se prefiere generalmente si hay sustitución con uno en vez de dos o tres grupos de hidrocarburo alifático.

El término "grupo de hidrocarburo alifático" se usa en el presente documento para incluir tanto grupos acíclicos como cíclicos que pueden estar insaturados o saturados, teniendo los grupos acíclicos una cadena ramificada o preferentemente una cadena lineal. Grupos particularmente preferidos son aquellos que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, más preferentemente aquellos que tienen de 1 a 3 átomos de carbono. Se prefieren grupos de hidrocarburo alifático saturado, siendo éstos tanto grupos cíclicos tales como los grupos cicloalquilo ciclopropilo, y particularmente ciclohexilo, como más preferentemente grupos acíclicos tales como metilo, etilo, n-propilo e isopropilo. Metilo y etilo son particularmente preferidos.

La sustitución en la posición 2 o 6 es de particular interés, aunque, cuando el anillo está sustituido con grupos de hidrocarburo alifático mayores, puede ser una ventaja evitar la sustitución en un átomo de carbono alfa con respecto al sistema. Este sistema participa en la formación de un complejo con hierro y la estrecha proximidad de uno de los hidrocarburos alifáticos mayores puede conducir a efectos estéricos que inhiben la formación de complejos.

Ligandos de hidroxipirona preferidos presentes en los complejos según la presente invención tienen la fórmula (I), hidroxipironas específicas de particular interés tienen las fórmulas (II) y (III):



en las que R es un grupo cicloalquilo o alquilo, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o butilo y n es 0, 1, 2 o 3 (estando el anillo sin sustituir con un grupo alquilo cuando n es 0).

Entre estos compuestos, la 3-hidroxi-2-metil-4-pirona (maltol; II, R = Me) es de mayor interés, mientras que la 3-hidroxi-4-pirona (ácido piromecónico; I, n = 0), la 3-hidroxi-6-metil-4-pirona (isomaltol, III, R = Me) y particularmente la 2-etil-3-hidroxi-4-pirona (etil maltol; II, R = Et) también son de especial interés. Por comodidad, el compuesto 3-hidroxi-2-metil-4-pirona se denomina en el presente documento "maltol".

En una realización de la presente invención, la 3-hidroxi-4-pirona está seleccionado de maltol, etilmaltol y mezclas de los mismos. El maltol es el más preferido y el compuesto de hidroxipirona de hierro de la invención es

preferentemente trimaltol férrico.

5 Ciertas hidroxipironas, tales como maltol, están disponibles comercialmente. Con otros, un material de partida conveniente en muchos casos consiste en 3-hidroxi-4-pirona, que es fácilmente obtenible por la descarboxilación de 2,6-dicarboxi-3-hidroxi-4-pirona (ácido mecónico). Por ejemplo, puede hacerse reaccionar 3-hidroxi-4-pirona con un aldehído para insertar un grupo 1-hidroxi-4-pirona en la posición 2, grupo que puede entonces reducirse para producir una 2-alil-3-hidroxi-4-pirona. Otros métodos preparativos se describen por Spielman, Freifelder, J. Am. Chem. Soc. Vol. 69, página 2908 (1947).

10 El experto apreciará que éstas no son las únicas vías hacia estos compuestos de hidroxipirona y que igualmente pueden usarse diversas alternativas conocidas en la técnica.

15 En una realización de la invención, la hidroxipirona de hierro precipitada obtenible por el método de la invención es farmacéuticamente pura sin la necesidad de más purificación. La hidroxipirona de hierro precipitada puede separarse y secarse como se describe más adelante, pero no purificarse adicionalmente, tal como por recristalización. Por ejemplo, la hidroxipirona de hierro precipitada puede tener una pureza superior o igual a aproximadamente el 95, 96, 97, 98, 99 o el 99,5 %.

20 En una realización, el precipitado aislado o separado que comprende hidroxipirona de hierro comprende hidróxido de hierro, tal como  $\text{Fe}(\text{OH})_3$ , en una cantidad de, por ejemplo, inferior a aproximadamente el 3, 2, 1 o 0,1 % en peso. Por ejemplo, la hidroxipirona de hierro aislada o separada puede comprender el hidróxido de hierro en una cantidad del 0,01 al 3 % en peso, tal como del 0,1 al 2,5 % en peso, preferentemente del 1 al 2 % en peso.

25 En una realización de la invención, el compuesto de hidroxipirona de hierro es una trihidroxipirona de hierro, tal como trihidroxipirona férrica, por ejemplo trimaltol férrico.

30 En una realización de la invención, el compuesto de hidroxipirona de hierro se precipita en la solución acuosa para formar una suspensión que comprende el precipitado y una solución acuosa, y el precipitado se separa y se recoge de la suspensión y, opcionalmente, se seca. Las condiciones de secado pueden ser como se describen a continuación.

35 El compuesto de hidroxipirona de hierro formado es generalmente aislado como un precipitado y opcionalmente se seca bajo presión ambiente, a por ejemplo 80 °C o más, tal como en un horno, o bajo un vacío, donde la temperatura puede ser inferior a 80 °C, por ejemplo 40 °C o menos. El precipitado recogido puede, alternativamente, secarse en un horno.

En una realización de la invención, el rendimiento de la hidroxipirona de hierro es mayor del 50 %, tal como superior al 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o el 95 % basado en los materiales de partida.

40 La solubilidad del compuesto de hidroxipirona de hierro, tal como un compuesto de trihidroxipirona de hierro, en la solución acuosa, o solución alcalina acuosa, es generalmente tal que precipita en solución a un pH superior a 7. No toda la hidroxipirona de hierro formada puede precipitar, aunque generalmente precipita más del 50 % de la hidroxipirona de hierro formada o disponible. Normalmente, la especie de hidroxipirona de hierro que se forma y precipita es la especie de trihidroxipirona de hierro que representa más del 50 % de los compuestos de hidroxipirona de hierro formados.

45 En una realización, precipita de aproximadamente el 40 % al 98 %, tal como de aproximadamente el 70 % al 90 %, en moles de la cantidad teórica del compuesto de hierro. El precipitado puede aislarse o recogerse separando el sólido precipitado en la solución acuosa, o la suspensión que comprende la solución acuosa, o líquido, usando técnicas muy conocidas en la técnica, tales como filtración, centrifugación y decantación, opcionalmente a vacío.

50 La precipitación del compuesto de hidroxipirona de hierro puede potenciarse enfriando la mezcla de reacción, usando, por ejemplo, agua fría o hielo y baño de agua fría, para enfriar la solución a una temperatura de 0 °C a 10 °C.

55 En una realización de la invención, la hidroxipirona de hierro precipitada y recogida, tal como la trihidroxipirona férrica, se lava opcionalmente con un no disolvente, tal como agua, y se seca, tal como a vacío. El secado puede permitir que la hidroxipirona de hierro se aisle como un sólido y éste puede pulverizarse. El contenido de agua del polvo de hidroxipirona de hierro secado es generalmente inferior al 10 % en peso, tal como del 1 al 5 % en peso. Ninguna purificación adicional puede llevarse a cabo en general. Así, la invención puede proporcionar un producto útil farmacéuticamente aceptable sin la necesidad de purificación adicional, tal como evaporación y recristalización o el uso de disolventes orgánicos.

60 El sobrenadante líquido puede incluir, por ejemplo, sales no de hierro, tales como sales de cloruro de sodio o de potasio, hasta el 100 % en moles del máximo teórico, y compuestos de hidroxipirona de hierro con diferentes relaciones molares de hierro:hidroxipirona, tales como 1:1 o 1:2. El sobrenadante líquido puede separarse

opcionalmente de cualquier sólido por cualquier método adecuado, por ejemplo filtración, y secarse a, por ejemplo, 80 °C, preferentemente a un peso constante.

Los compuestos de hidroxipirona de hierro se secan opcionalmente, como se describe en el presente documento, y pueden purificarse adicionalmente y aislarse como productos sustancialmente puros según los métodos conocidos en la técnica tales como, por ejemplo, recristalización. La recristalización puede llevarse a cabo usando disolventes tales como, por ejemplo, agua, un alcohol tal como etanol, mezclas alcohólicas acuosas, o mezclas de mezclas de disolventes acuosos que comprenden un éter tales como, por ejemplo, éter dietílico o tetrahidrofurano. Normalmente, sin embargo, el compuesto de hidroxipirona de hierro no se purifica después de ser aislado como un precipitado y, opcionalmente, se secado.

Los compuestos de hidroxipirona de hierro producidos por la presente invención proporcionan ventajas particulares en relación con la formulación de complejos de hierro. Las formulaciones líquidas de los compuestos de hierro son particularmente adecuadas para administración oral y parenteral. En tales aplicaciones, la solubilidad de algunos complejos de hierro conocidos es insatisfactoria.

Los compuestos de hidroxipirona de hierro pueden formularse con un diluyente o vehículo fisiológicamente aceptable para su uso como productos farmacéuticos para uso veterinario o humano en varias formas. Sin embargo, generalmente se prefieren las composiciones en las que el diluyente o vehículo es distinto de una solución no estéril en agua y/o un disolvente orgánico. Así, los complejos de hierro pueden aplicarse como una composición acuosa, aceitosa o emulsionada que incorpora un diluyente líquido, que, sin embargo, lo más normalmente se empleará para administración parenteral y, por tanto, puede ser convenientemente estéril y estar libre de pirógenos. Así, una forma de composición de particular interés tiene la forma de una solución inyectable estéril. Sin embargo, se prefiere la administración por vía oral para el tratamiento de anemia por deficiencia de hierro en seres humanos, y las composiciones de la presente invención pueden ser administradas por esa vía.

Para administración por vía oral en seres humanos es más usual usar composiciones que incorporan un vehículo sólido, por ejemplo, almidón, lactosa, dextrina o estearato de magnesio. Tales composiciones sólidas pueden formarse convenientemente, por ejemplo en forma de comprimidos, cápsulas (incluyendo espánsulas), etc. Sin embargo, las preparaciones líquidas son especialmente útiles para administración por vía oral para pacientes que tienen dificultad en tragar formas sólidas. Tales dificultades son comunes en pacientes que padecen anemias asociadas a artritis.

También pueden considerarse otras formas de administración distintas de inyección o mediante la vía oral, por ejemplo el uso de supositorios.

Más de un compuesto de hidroxipirona de hierro obtenido por el método de la presente invención puede estar contenido en una composición farmacéutica y también pueden incluirse otros compuestos activos. Aditivos típicos incluyen compuestos que tienen la capacidad para facilitar el tratamiento de anemia, tales como ácido fólico. También puede incluirse una fuente de cinc.

Preferentemente, las composiciones anteriores son adecuadas para su uso en medicina.

Las composiciones de la presente invención son particularmente útiles para anemias graves que surgen de trastornos hemorrágicos, particularmente del tubo gastrointestinal. Muchos de los pacientes con tales trastornos son intolerantes a compuestos antianémicos ferrosos estándar. Las preparaciones ferrosas están contraindicadas o el sujeto de advertencias en tales afecciones. Además, los pacientes que pueden necesitar transfusiones de sangre o tratamiento hospitalario con inyecciones intravenosas pueden tratarse extrahospitalariamente ahorrando costes sustanciales de tratamiento.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden usarse en un método para el tratamiento de un sujeto para efectuar un aumento en los niveles de hierro en la circulación sanguínea del sujeto y/o la prevención y/o tratamiento de anemia, tal como anemia por deficiencia de hierro, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de composición como se define previamente.

Los compuestos de hidroxipirona de hierro y composiciones obtenibles por el método de la presente invención también pueden usarse en los tratamientos descritos en el documento WO 2009/138761.

El listado o discusión de un documento aparentemente previamente publicado en esta memoria descriptiva no debe considerarse necesariamente como un reconocimiento de que el documento sea parte del estado de la técnica o sea conocimiento general común.

Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran la invención y no limitan su alcance de ningún modo. En los ejemplos y en toda esta memoria descriptiva, todos los porcentajes, partes y relaciones son en peso, a menos que se indique lo contrario. Los pesos moleculares promedio se basan en peso, a menos que se especifique de otro modo. Se apreciará que las diversas cantidades en porcentaje de los diferentes componentes que están presentes en los

productos de la invención, que incluyen cualquier componente opcional, sumarán el 100 %.

#### **Ejemplos:**

- 5 En los ejemplos, el cloruro férrico se usó tanto como una solución recién preparada como una forma sólida.

#### **Ejemplo comparativo 1**

Preparación de trimaltol de hierro a partir de maltol puro

- 10 Se disolvió maltol en una solución acuosa de cloruro férrico y precipitó trimaltol férrico tras la adición de hidróxido sódico.

- 15 Se disolvió una masa exacta de gránulos de cloruro férrico hexahidratado (330 g) en agua destilada dando un pH de 0,6. A esta solución se añadió una cantidad equimolar de maltol (490 g en total, inicialmente 250 g) y se dejó disolver con agitación continua. Se encontró que el pH de esta solución era cero y el color de esta solución era púrpura oscuro. La espectroscopía mostró que la solución inicial era principalmente una mezcla 1:1 de Fe/maltol con algo de componente 1:2. Se añadió el maltol restante. Después de una hora de agitación, se añadió gota a gota hidróxido sódico (147 g de NaOH en 750 ml de agua) a la solución hasta que se logró un pH de 8,3. La solución y el precipitado fueron rojos. El precipitado se recogió usando un embudo Buchner a vacío. El precipitado se secó a 40 °C a vacío.

- 25 El maltol es solo ligeramente soluble en un medio de reacción ácido acuoso. Después de una hora de agitación, trazas de maltol sin disolver fueron visibles sobre la superficie de la solución de cloruro férrico/maltol, sobre las paredes del recipiente de reacción y sobre el agitador. Tras la adición de hidróxido sódico, parecía que había trozos de una sustancia negra marronácea sobre las paredes del recipiente de reacción y sobre el agitador que pareció que se añadían a las impurezas en el producto deseado.

- 30 Un intento por calentar la solución de cloruro férrico/maltol de manera que ayudara al maltol a disolverse en la solución de cloruro férrico produjo una muestra de maltol de hierro coloreada quemada fuera de especificación. Este método también produce dos subproductos que consumen el caro maltol, concretamente  $\text{Fe}(\text{OH})_2(\text{Maltol})$  y  $\text{Fe}(\text{OH})(\text{Maltol})_2$ .

- 35 La solución de hidróxido sódico tiene que añadirse extremadamente lentamente para prevenir el "engomado" y la formación de trozos no deseables en el fondo del recipiente de reacción.

Se obtuvo un rendimiento de aproximadamente el 78 % de trimaltol férrico usando este método de preparación.

- 40 Cuando se añade maltol a una solución de cloruro férrico a un pH bajo, no se forma trimaltol férrico y se genera hidróxido férrico con monomaltol férrico y un pequeño porcentaje de especies de dimaltol férrico. La neutralización de carga de estos complejos es tanto el grupo funcional hidroxilo como el anión cloruro. Esta adición también produce la formación de depósitos negros y gomas que consisten en polímeros de cloruro férrico/hidróxido férrico. Estos depósitos negros también se producen si las soluciones se calientan. Por tanto, no es posible obtener la estequiometría correcta para la formación de trimaltol férrico y fabricar un producto farmacéuticamente aceptable usando este método.

- 50 La adición de maltol a una solución acuosa de cloruro férrico o ferroso se consideró poco práctica para fines de aumento de escala y de fabricación y los Ejemplos 2 a 4 investigan la adición de los cloruros de hierro a maltol en solución.

#### **El problema de trabajar en un entorno acuoso**

- 55 El cloruro férrico como ión hidratado en solución acuosa es un ácido de Lewis fuerte con una  $K_a$  de  $7 \times 10^{-3}$  y el cloruro ferroso como ión hidratado en solución acuosa también es un ácido de Lewis fuerte con una  $K_a$  de  $5 \times 10^{-9}$ . Durante el intervalo deseado para usar los cloruros de hierro como materiales de partida para la síntesis de trimaltol férrico, el cloruro férrico en solución acuosa tiene un valor de pH en el intervalo de 1-3 y el cloruro ferroso tiene un pH en el intervalo de 3-5. Además, soluciones comerciales de cloruros de hierro tienen un pH de aproximadamente 1 debido a que se estabilizan mediante la adición de ácido clorhídrico para prevenir la precipitación de especies de hidróxido férrico.

- 60 La presente invención reconoce que el maltol es prácticamente insoluble a estos valores de pH bajos y tiene solubilidad limitada cuando se disuelve en agua en el intervalo de pH 6-8. La máxima solubilidad acuosa es 1 g/100 ml a 20 °C. Sin embargo, la solubilidad del maltol puede aumentarse a 10 g/100 ml calentando a cerca de las temperaturas de ebullición. El maltol es estable en solución acuosa a estas temperaturas y esta propiedad ha sido empleada en el Ejemplo 4 para sintetizar trimaltol férrico. A valores de pH bajos, el trimaltol férrico no es la especie preferida debido a desproporciónación.

65

Con el fin de obtener cantidades significativas de trimaltol férrico usando una relación estequiométrica de sal de hierro con respecto a hidroxipirona de 1:3, el pH eventual de la solución debe superar 7, ya que por debajo de ese pH existirán las especies de dimaltol férrico y monomaltol. Por tanto, se investigaron dos métodos de aumento del pH 1) usando carbonato sódico y 2) usando hidróxido sódico. Podrían usarse otros hidróxidos alcalinos tales como hidróxido potásico. Se encontró que la neutralización de carbonato sódico era menos preferible debido a la generación de CO<sub>2</sub>.

Esta investigación conduce a una síntesis mejorada de trimaltol férrico.

### **Ejemplo 2**

Se disolvió maltol en una solución acuosa de hidróxido sódico y precipitó maltol de hierro tras la adición de cloruro férrico.

En vista de algunas de las dificultades experimentadas en el Ejemplo 1, y el hecho de que el maltol es muy soluble en soluciones acuosas de hidróxido alcalino, se decidió cambiar el procedimiento de fabricación.

El trabajo inicial usando este método de preparación mostró que se logró un rendimiento del 90 %. Entonces se optimizaron diversos parámetros de operación y el siguiente procedimiento explica resumidamente el método final elegido. Entonces se logró un rendimiento del 95 %.

Se disolvió una masa exacta de lentejas de hidróxido sódico (20 g) en agua destilada dando un pH de 13,50. Se añadió una cantidad equimolar de maltol (63 g) a esta solución acuosa de NaOH dando una solución de color amarillo claro con un pH de 11,6. Casi inmediatamente se añadió lentamente una cantidad estequiométrica de cloruro férrico (45 g) a esta solución dando un pH de 7,1 y se formó un precipitado rojo, que entonces se recogió usando un embudo Buchner a vacío. Entonces, el precipitado se secó a 40 °C a vacío.

El añadir la solución de maltol en hidróxido sódico a cloruro férrico como en el método 1 no es preferido, ya que da un producto fuera de especificación y gomas y un precipitado negro.

El maltol es muy soluble en soluciones acuosas de hidróxido alcalino dando una solución amarilla. La concentración de la solución de hidróxido no supera preferentemente el 20 %.

Este método es ventajoso, ya que tiene el potencial de producir solo un subproducto, concretamente, hidróxido férrico Fe(OH)<sub>3</sub> que consume algo del hierro previsto para complejarse con el maltol. Esto no es fácilmente medible en presencia de maltol de hierro y así se usó el siguiente método para medir el hidróxido férrico.

El Fe(OH)<sub>3</sub> es insoluble en etanol y así el producto de maltol de hierro se disolvió en etanol. Se encontró que pequeñas cantidades de Fe(OH)<sub>3</sub> pueden estar presentes en los lotes de maltol de hierro sintetizado según el Ejemplo 2.

Tomando los extremos de la especificación, en una realización, la cantidad de Fe(OH)<sub>3</sub> presente en el material activo no puede superar el 2 % en peso de Fe(OH)<sub>3</sub> basado en el peso total de la composición. En vista de sus muy conocidas características inertes, el nivel de este compuesto está adecuadamente controlado y debe ser aceptable una especificación final que incluye hidróxido férrico controlado.

El equilibrio de masa para maltol y hierro fue próximo al 99 %.

Se obtuvo un rendimiento del 95 % de maltol de hierro usando este método de preparación.

### **Ejemplo 3**

Se disolvió maltol en una solución acuosa de carbonato sódico y precipitó maltol de hierro tras la adición de cloruro férrico.

Se disolvió una masa exacta de carbonato sódico (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) (53 g) en agua destilada dando una solución que tenía pH = 11,5. Se añadió una cantidad equimolar de maltol (65 g) a esta solución acuosa de álcali dando una solución de color crema turbia de pH = 9,9. Se añadió gota a gota una cantidad estequiométrica de una solución de cloruro férrico a esta solución a pH de 8,00. Se añadieron otros 15 gramos de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a esta solución para aumentar el pH a 9,00. Entonces se añadió el resto de la solución de cloruro férrico dando una solución pH = 8,77 y apareció un precipitado de color rojo.

El precipitado se recogió usando un embudo Buchner a vacío. Entonces, el precipitado se secó a 40 °C a vacío. La liberación de CO<sub>2</sub> durante la reacción tiende a hacer este proceso menos deseable debido a la espumación sobre la superficie. El producto final es un sólido similar a gel cuando está húmedo y la eliminación de humedad durante el secado puede, por tanto, requerir tiempo. El proceso puede no ser preferido, pero el trimaltol férrico producido podría

ser aceptable.

#### **Ejemplo 4**

- 5 Se disolvió maltol en agua y se calentó a cerca de la temperatura de ebullición y se añadió cloruro férrico o ferroso para formar una mezcla 1:1/1:2 de maltol férrico. La solución se dejó enfriar y se añadió un maltol disuelto en hidróxido sódico.

#### **Etapa 1**

- 10 Dependiendo del tamaño de lote requerido, se añadió el cloruro férrico lentamente a una solución de maltol en agua a un pH de 6-7. La solubilidad del maltol se potencia enormemente hasta 10 g/100 ml calentando a temperaturas por encima de 60 °C. La adición de cloruro férrico o cloruro ferroso y la monitorización del pH de la solución y el mantenimiento de pH > 3 producen principalmente especies de dimaltol férrico, pero muy poco trimaltol férrico. Por encima de pH 3, no pareció que se generara hidróxido férrico. Las especies de monomaltol férrico y dimaltol tanto con hidroxilo como cloruro que dan la neutralización de carga son muy solubles y puede generarse una solución concentrada superior a 30 g/100 ml. Con el fin de obtener la estequiometría correcta para la formación de trimaltol férrico, se requiere maltol adicional y el pH necesita corregirse a valores superiores a 7.

- 20 Como cloruro ferroso o férrico anhidro pueden añadirse tanto 126 g como 162 g en 200 ml de agua a un litro de agua que contiene 120 g de maltol. Esta relación de hierro con respecto a maltol no proporciona maltol suficiente para producir cualquier cantidad significativa de trimaltol férrico que no precipita en esta etapa.

#### **Etapa 2**

- 25 Se ha descrito maltol en solución alcalina como se explica anteriormente. Convenientemente, debido a que las soluciones de maltol hasta el 20 % en hidróxido sódico tienen un pH de aproximadamente 11,6, la mezcla de esta solución con las soluciones de mono/dimaltol férrico de la etapa 1 da un precipitado de trimaltol férrico con un color rojo burdeos característico oscuro de alta pureza como se ha determinado por espectroscopía de UV-vis. El filtrado da producto que es adecuado para un GMP (Buen Proceso de Fabricación). El cloruro sódico que se genera por este proceso se encuentra en el sobrenadante, ya que tiene una solubilidad mucho más alta a 35 g/100 ml que el trimaltol férrico. Las pequeñas cantidades de cloruro sódico en el trimaltol férrico pueden reducirse, si se requiere, lavando en agua.

- 35 Una característica sorprendente adicional de la investigación resultó del trabajo en cloruro ferroso. El cloruro ferroso puede ser sustituido en la etapa 1 para formar dimaltol férrico, ya que se encontró que el maltol auto-oxidaba el ferroso a férrico durante el proceso de quelación. Un aspecto de este trabajo que se consideró posiblemente muy útil si se requieren tamaños de lote mayores surgió del hallazgo que al ser un ácido de Lewis más débil que el cloruro férrico el pH de la solución de partida era superior a 3. Por tanto, el riesgo de generación de hidróxido férrico era más bajo que con el uso de cloruro férrico a mayores concentraciones.

- 40 Puede añadirse cloruro ferroso y férrico en solución o como un sólido a una solución alcalina de maltol en hidróxido sódico, combinando las etapas 1 y 2. Siempre que se añada un pequeño exceso de maltol hasta aproximadamente el 10 %, entonces se obtiene un precipitado de trimaltol férrico con una pequeña cantidad de maltol. Una preparación tal sería satisfactoria como un producto de trimaltol férrico de GMP.

45

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Un método de formación de un compuesto de hidroxipirona de hierro que comprende hacer reaccionar una hidroxipirona con una sal de hierro no de carboxilato en una solución acuosa y precipitar el compuesto de hidroxipirona de hierro en la solución acuosa que tiene un pH superior a 7, en donde la hidroxipirona es una 3-hidroxi-4-pirona o una 3-hidroxi-4-pirona en la que uno o más de los átomos de hidrógeno unidos a los átomos de carbono del anillo están sustituidos con un grupo de hidrocarburo alifático que tiene 1 a 6 átomos de carbono.
- 10 2. El método de la reivindicación 1, en donde el método no comprende el uso de un disolvente orgánico, o el pH final de la solución acuosa es superior a 7, tal como superior a 8 o 9.
3. El método de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el método comprende hacer reaccionar la hidroxipirona con una sal de hierro no de carboxilato en una solución alcalina acuosa.
- 15 4. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el método comprende hacer reaccionar la hidroxipirona con una sal de hierro no de carboxilato a una temperatura superior a 40 °C o 60 °C.
- 20 5. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la sal de hierro no de carboxilato, opcionalmente en forma de un sólido o una solución acuosa, se añade a una hidroxipirona en una solución acuosa.
- 25 6. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la hidroxipirona está en una solución alcalina acuosa a la que se añade la sal no de carboxilato, o en donde la hidroxipirona se añade a una solución acuosa, se calienta la solución, se añade la sal no de carboxilato a la solución calentada y se combina la solución resultante con una solución alcalina acuosa que comprende la hidroxipirona.
- 30 7. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que se forma una monohidroxipirona de hierro, una dihidroxipirona de hierro, o una mezcla de las mismas, haciendo reaccionar la hidroxipirona con una sal no de carboxilato a un pH inicial inferior a 7 y/o se añade compuesto de hidroxipirona adicional a la solución acuosa y/o el pH se aumenta a más de 7.
- 35 8. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la sal de hierro no de carboxilato se añade a una solución de hidroxipirona en forma de un sólido o una solución acuosa.
9. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la sal de hierro no de carboxilato está seleccionada de una sal ferrosa o una férrica, tal como cloruro férrico, nitrato férrico, cloruro ferroso, sulfato ferroso y mezclas de los mismos.
- 40 10. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la hidroxipirona es una 3-hidroxi-4-pirona en la que uno o más de los átomos de hidrógeno unidos a los átomos de carbono del anillo están sustituidos con un grupo de hidrocarburo alifático que tiene 1 a 6 átomos de carbono.
11. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que la hidroxipirona está seleccionada de maltol, etilmaltol y mezclas de los mismos.
- 45 12. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el compuesto de hidroxipirona de hierro es una tri(hidroxipirona) de hierro, tal como tri(hidroxipirona) férrica, por ejemplo tri(maltol) férrico.
- 50 13. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que la solución acuosa comprende agua en una cantidad superior al 30 % v/v de la solución total.
14. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que la solución acuosa comprende una base, tal como hidróxido de metal alcalino, en una cantidad del 10 % al 20 % en peso/volumen, tal como el 15 % en peso/volumen.
- 55 15. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que el compuesto de hidroxipirona de hierro se precipita en la solución acuosa para formar una suspensión que comprende el precipitado y una solución acuosa, y en donde el precipitado se separa y se recoge de la suspensión y, opcionalmente, se seca.