



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organización y
Digitalización CSA Ltda

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

09-118656
INVENTARIO

54. TÍTULO

COMPLEJOS DE HIERRO Y DERIVADOS DE CARBOHIDRATO,

SOLUBLES EN AGUA, SU PRODUCCION Y MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN

CONTIENEN LOS MISMOS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

VIFOR (INTERNATIONAL) AG

DOMICILIO

ST. GALLEN, SUIZA

74. APODERADO

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C.,

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-118656-00000-0000

Fecha: 2009-10-22 17:00:30 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 104**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:**

1

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: **VIFOR (INTERNATIONAL) AG.**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Suiza.Dirección: Rechenstrasse 37,
9001 St. Gallen,
SuizaDomicilio: St. Gallen,
Suiza**IDENTIFICACIÓN**

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 211 86 50

E-mail: clientes@cavelier.com

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 35.456.344T. P. 23.555

4

**INVENTOR (ES)
(72)**1. **Stefan REIM**
Wolfgangstrasse 6,
9014 St. Gallen,
Suiza3. **Felix FUNK**
Römerstrasse 177b,
8404 Winterthur,
Suiza5. **Peter GEISSER**
Marweesstraße 8,
9014 St. Gallen,
Suiza2. **Erik PHILIPP**
Grüntalstrasse 8,
9303 Wittenbach,
Suiza4. **Hans-Martin MÜLLER**
Kreuzstrasse 28,
9032 Engelburg,
Suiza

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/EP2008/056276Fecha: 21 de mayo de 2008Publicación Internacional No. WO 2008/145586 A1Fecha: 4 de diciembre de 2008

6

Título (54)**COMPLEJOS DE HIERRO Y DERIVADOS DE CARBOHIDRATO, SOLUBLES EN
AGUA, SU PRODUCCIÓN Y MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN LOS MISMOS**

7

Clasificación Internacional (51) C08B 031/018

8

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐EP29 de mayo de 200707109081.5

9

Comprobante de pago No.: 09-78,654**Fecha:** 19 de octubre de 2009

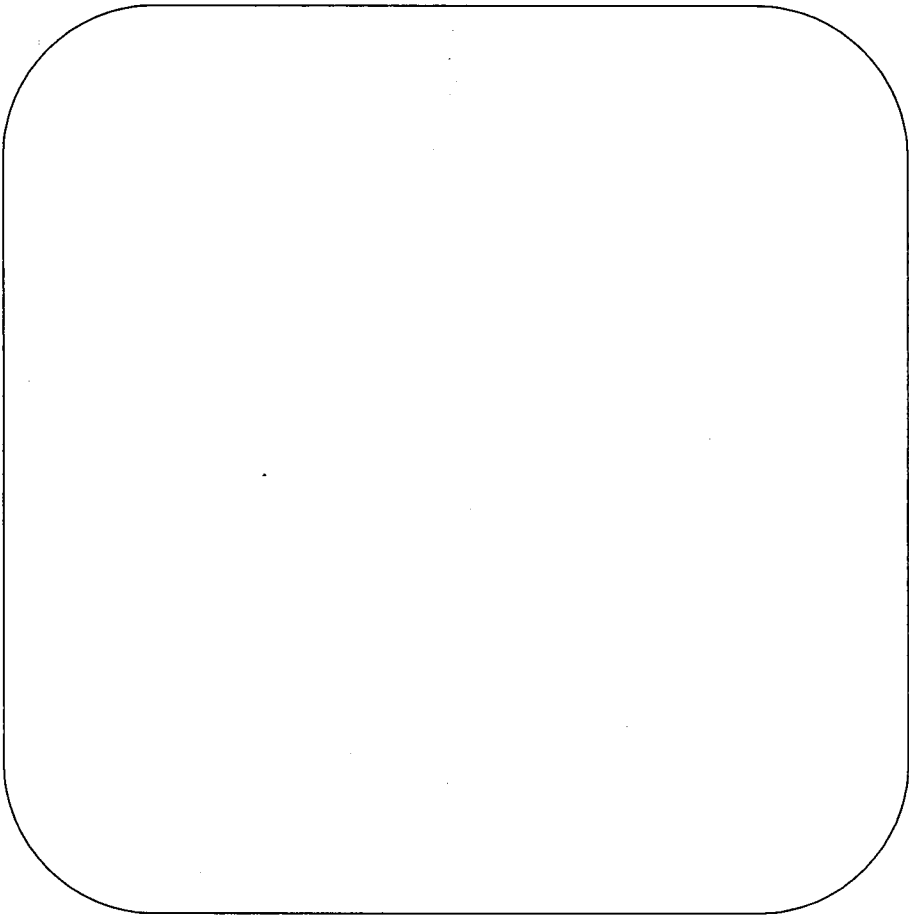
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 540.000.oo.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la decimoquinta reivindicación por.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

FIRMA : Luz Clemencia de Páez
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2008/145586 A1

Descripción:

Páginas 32 en el idioma original

Páginas 47 en español

Reivindicaciones: Número (s) 15

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

4
Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of- Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

VIFOR (INTERNATIONAL) AG

domiciliado (s) en/of

Rechenstrasse 37 9001 St. Gallen Switzerland

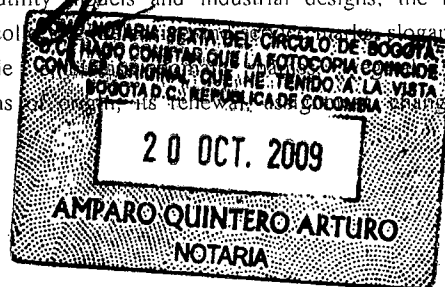
74904
7937
I hereby ratify the patent application No. 07124504 filed by Emilio Ferrero on Nov. 23, 2007

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y DANIEL PEÑA, tpa. 65620, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en reemplazo a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and DANIEL PEÑA, tpa. 65620, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial; as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive, of service, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, varieties and denominations of origin, its renewal, change of name or





cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos;
b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor,
oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial,
nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la
protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles,
penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con
estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos
promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan
sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del
proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de
agentes oficiosos.

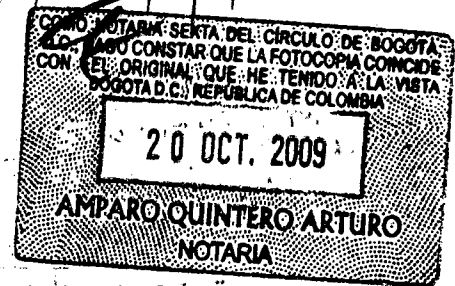
the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the
consumer, oppositions or observations, administrative or Court
cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ
mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal
and administrative suits relating to those rights; actions and suit
instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matter
they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit
the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by
representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 27.11.07
en/in St. Gallen
por/by Dr. Peter Geisser
Dr. Hans-Martin Müller
Firma Signature

VIFOR (international) AG
Postfach 9001 St.Gallen

P. Geisser

H. Müller



Unter
Zeichnung der Unter
zeichneten von
Name Geisser Dr.
Vorname Peter Otto
Geburtsdatum 10. Januar 1945
Geburtsort Gansingen
Wohnort St. Gallen
Unterschrift
Zeichnung, den 21. Dezember 2007

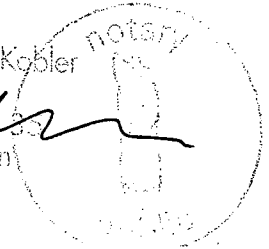
H. E. P. Kobler
Rechtsanwaltin
Museumstrasse 35
9000 St. Gallen

[Signature]

Unter
Zeichnung der Unter
zeichneten von
Name Müller Dr.
Vorname Hans Martin
Geburtsdatum 30. Juli 1962
Geburtsort Hundwil
Wohnort Engelburg
Unterschrift
Zeichnung, den 21. Dezember 2007

H. E. P. Kobler
Rechtsanwaltin
Museumstrasse 35
9000 St. Gallen

[Signature]





6

APOSTILLE

(Convenio de la Haya de 5 de octubre 1961)

1. País: Confederación Suiza, Cantón de San Gall
Country: Swiss Confederation, Canton of St.Gall

El presente documento público / This public document

2. ha sido firmado por lic.iur. Liliane Kobler
has been signed by

3. actuando en calidad de Rechtsanwältin
acting in the capacity of

4. se halla sellado/timbrado con notary public
bears the seal/stamp of

Certificado / Certified

5. en / at San Gall

6. el / the 21.12.2007

7. por / by Willy Läubli

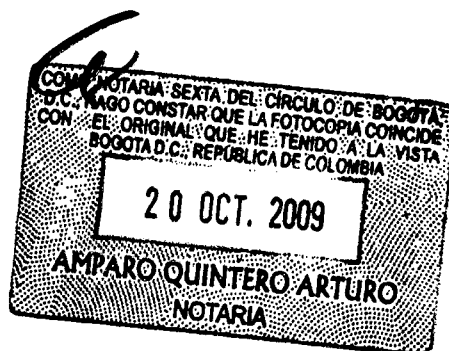
funcionario de legalización de la Cancillería del Estado del Cantón de San Gall
legalizing officer of the Chancery of State of the Canton of St.Gall

8. con el número / No. 3965

9. Sello/timbre
Seal/stamp



10. Firma
Signature



CERTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de _____
 es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo
 de _____
 de la compañía _____
 sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a
 las leyes de _____
 que la dirección de dicha compañía es _____
 y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los
 documentos respectivos y de todo ello da fe.
 Dado y firmado en _____

El _____

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

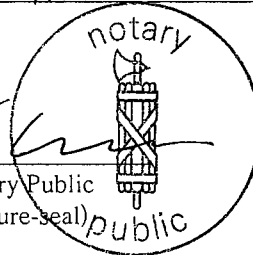
The undersigned Notary certifies: That the preceding signature of
Dr. Peter Wusser and Dr. Hans-Darkin Dülli
 is authentic, that the signatory currently acts in the position of
Scientific Director (P. Wusser) and Supply chain (H.D. Dülli)
 of the company VIFOR (International) AG
Postfach, 9001 St. Gallen, Switzerland
 a company currently existing and organized under the laws of
Switzerland
 that the address is Rechenstrasse 37 Post-
fach, 9001 St. Gallen, Switzerland
 and that the signatory has the power to grant this document.

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon
 examination of the corresponding documents.
 Given and signed in St Gallen

On 19. Februar 2008

El Notario Público
 (Firma-sello)

The Notary Public
 (Signature-seal)



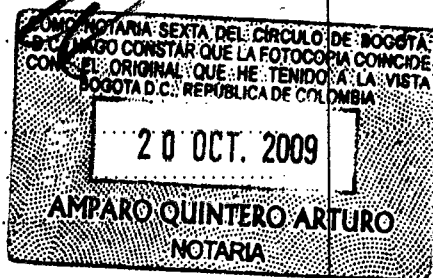
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: _____
 This public document
2. has been signed by _____
3. acting in the capacity of _____
4. bears the seal/stamp of _____

Certified

5. at _____
6. the _____
7. by _____
8. No. _____
9. Seal/stamp _____
10. Signature _____





APOSTILLE

(Convenio de la Haya de 5 de octubre 1961)

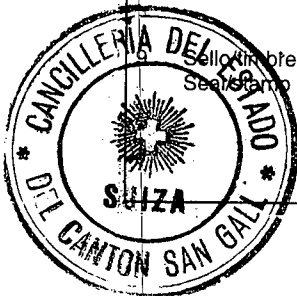
Pais: Confederación Suiza, Cantón de San Gall
Country: Swiss Confederation, Canton of St.Gall

El presente documento público / This public document

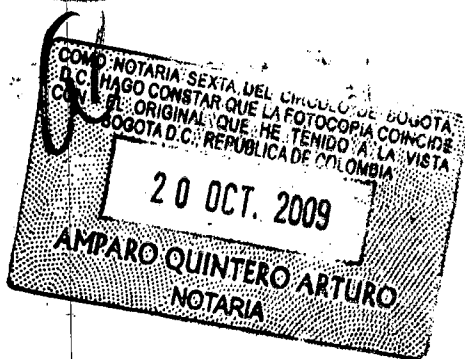
2. ha sido firmado por lic.iur. Liliane Kobler
has been signed by
3. actuando en calidad de Rechtsanwältin
acting in the capacity of
4. se halla sellado/timbrado con notary public
bears the seal/stamp of

Certificado / Certified

5. en / at San Gall 6. el / the 19.02.2008
7. por / by Willy Läubli
funcionario de legalización de la Cancillería del Estado del Cantón de San Gall
legalizing officer of the Chancery of State of the Canton of St.Gall
8. con el número / No. 514

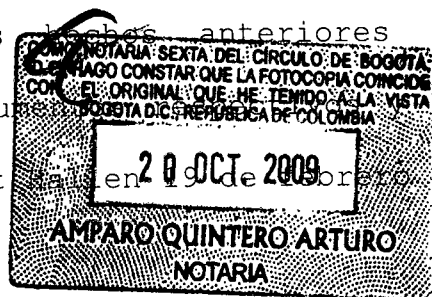


Firma
Signature



TRADUCCIÓN OFICIAL 058/2008 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS
Y EN ESPAÑOL DE ACUERDO CON EL CUAL **VIFOR (INTERNATIONAL)**
AG., EMPRESA DOMICILIADA EN RECHENSTRASSE 37 9001 ST. GALLEN,
SUIZA, POR LA PRESENTE RATIFICA LA SOLICITUD DE PATENTE NO.
07124504 PRESENTADA POR EMILIO FERRERO EL 23 DE NOVIEMBRE DE
2007 Y OTORGA PODER A EMILIO FERRERO, TPA 31929; LUZ
CLEMENCIA DE PAEZ, TPA 23555 Y A DANIEL PEÑA, TPA 65620.
EXPEDIDO Y FIRMADO HOY 27 DE NOVIEMBRE DE 2007 EN ST. GALLEN
POR DR. PETER GEISSER Y DR. HANS-MARTIN MÜLLER,
CERTIFICACIÓN NOTARIAL (COMPAÑÍA)

El infrascrito notario certifica que la firma que antecede de
DR. PETER GEISSER Y DR. HANS-MARTIN MÜLLER es auténtica, que
el signatario desempeña actualmente el cargo de director
científico y encargado de suministros de la compañía VIFOR
(INTERNATIONAL) AG POSTFACH 9001 ST HALLEN SUIZA, una empresa
actualmente constituida y existente bajo las leyes de Suiza y
que su domicilio es Rechenstrasse 37, Postfach 9001 St
Hallen, Suiza y que los signatarios tienen facultad para
otorgar este documento. Todos los ~~datos~~ anteriores le
constan por haber examinado los documentos ~~del~~ de
todo ello da fe. Dado y firmado en St. Gallen el 27 de noviembre de
2008. Firmado: El notario público.



APOSTILLA

(CONVENCIÓN DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAIS: LA FEDERACIÓN SUIZA, CANTON DE SAN GALL

Este documento público

2. ha sido firmado por LILIANA KOBLER, LICENCIADA EN LEYES

3. quien actúa en su calidad de RECHSANSWALTIN

4. y lleva el sello/estampilla de notario público.

CERTIFICADO

5. en SAN GALL 6. el 19 de febrero de 2008
7. por WILLY LAULI, funcionario de legalización de la
Cancillería del estado del Cantón de San Gall.
8. Número 514
9. Sello: CANCELLERIA DEL ESTADO, CANTON DE SAN GALL
10. Firma: (ILEGIBLE)
- COLO-14904-841-002-6
- ECN\ECN\ID-121051\WPCL002G
- Bogotá, 10 de marzo de 2008.

Eduardo Calado

Edmundo Calado
"TRADUCCION"
BOGOTÁ - D.C.
Ases. 544 - 1970

RELACIONES EXTERIORES
DEL TEXTO

737610

Eduardo Calado

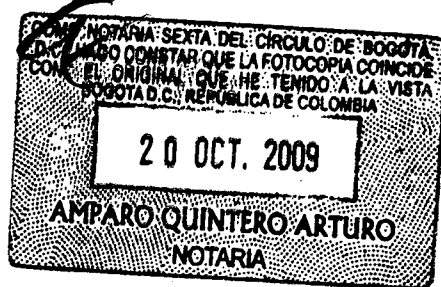
BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2008 MAR 11 A 11:50

AWO

JEFE DE LEGALIZACION
BOGOTÁ D.C.



La presente traducción oficial No. 055/08 fue elaborada por Hernando Torres Barrera, Traductor e Intérprete Oficial, según Resolución 01305 de 1998 del Ministerio de Justicia y del Derecho.

A continuación se traduce una certificación notarial, que acompaña a una REPRESENTACIÓN Y PODER.

Autenticación

Se da fe de la autenticidad de la firma de:

Apellido **Geisser Dr.**
Nombre de pila **Peter Otto**
Fecha de nacimiento **10 de enero de 1945**
Lugar de vecindario **Gansingen**
Residencia **San Galo**
Firma autenticada
en **San Galo**
 21 de diciembre de 2007

Abogado lic. Iur. L.E.P. Kobler
 Abogada
 Museumstrasse 35
 9000 San Galo

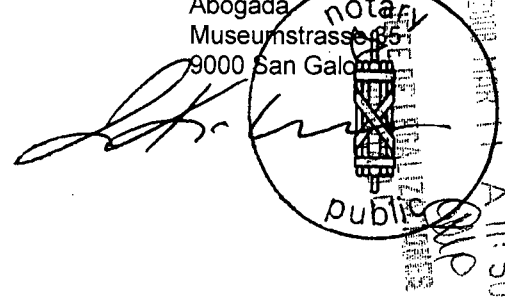


Autenticación

Se da fe de la autenticidad de la firma de:

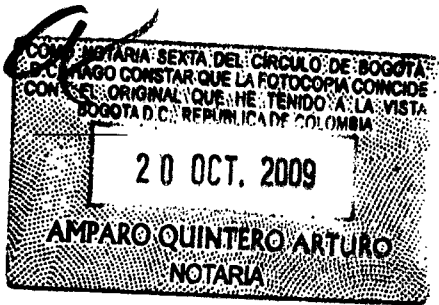
Apellido **Müller Dr.**
Nombre de pila **Hans Martin**
Fecha de nacimiento **30 de Julio de 1962**
Lugar de vecindario **Hundwil**
Residencia **Engelburg**
Firma autenticada
en **San Galo**
 21 de diciembre de 2007

Abogado lic. Iur. L.E.P. Kobler
 Abogada
 Museumstrasse 35
 9000 San Galo



Número de Apostilla: 514

Bogotá, D.C., 11 de marzo de 2008



137611
Hernando Torres
BARRERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 1305 MINJUSTICIA 1998

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
4. Dezember 2008 (04.12.2008)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2008/145586 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
C08B 31/18 (2006.01)

(74) Anwalt: GILLE HRABAL STRUCK NEIDLEIN
PROP ROOS; Brucknerstr. 20, 40593 Düsseldorf (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2008/056276

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:
21. Mai 2008 (21.05.2008)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
07109081.5 29. Mai 2007 (29.05.2007) EP

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): VIFOR (INTERNATIONAL) AG [CH/CH];
Rechenstrasse 37, CH-9001 St. Gallen (CH).

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): REIM, Stefan [DE/CH]; Wolfgangstrasse 6, CH-9014 St. Gallen (CH). PHILIPP, Erik [DE/CH]; Grüntalstrasse 8, CH-9303 Wittenbach (CH). FUNK, Felix [CH/CH]; Römerstrasse 177b, CH-8404 Winterthur (CH). MÜLLER, Hans-Martin [CH/CH]; Kreuzstrasse 28, CH-9032 Engelburg (CH). GEISSER, Peter [CH/CH]; Marweesstrasse 8, CH-9014 St. Gallen (CH).

Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht

(54) Title: WATER-SOLUBLE IRON-CARBOHYDRATE DERIVATIVE COMPLEXES, PREPARATION THEREOF AND MEDICAMENTS COMPRISING THEM

(54) Bezeichnung: WASSERLÖSLICHE EISEN-KOHLENHYDRATDERIVAT-KOMPLEXE, DEREN HERSTELLUNG UND DIESE ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL

(57) Abstract: Water-soluble iron-carbohydrate derivative complex obtainable from an aqueous iron(III) salt solution and an aqueous solution of the product of the oxidation and subsequent derivatization of one or more maltodextrins with an aqueous hypochlorite solution at alkaline pH, wherein, in the case of use of a maltodextrin whose dextrose equivalent is from 5 to 20 and in the case of use of a mixture of a plurality of maltodextrins, the dextrose equivalent of the mixture is from 5 to 20 and the dextrose equivalent of each individual maltodextrin involved in the mixture is from 2 to 40, and the subsequent derivatization is effected with a suitable reagent, processes for preparing them and medicaments for treatment and prophylaxis of iron deficiency conditions.

WO 2008/145586 A1

(57) Zusammenfassung: Wasserlöslicher Eisen-Kohlenhydratderivat-Komplex, erhältlich aus einer wässrigen Eisen(III)-Salzlösung und einer wässrigen Lösung des Produktes der Oxidation und anschließenden Derivatisierung von einem oder mehreren Maltodextrinen mit einer wässrigen Hypochloritlösung bei alkalischem pH-Wert, wobei beim Einsatz von einem Maltodextrin dessen Dextrose-Äquivalent bei 5 bis 20 und beim Einsatz eines Gemisches aus mehreren Maltodextrinen das Dextrose-Äquivalent des Gemisches bei 5 bis 20 und das Dextrose-Äquivalent jedes am Gemisch beteiligten einzelnen Maltodextrins bei 2 bis 40 liegt, und die anschließende Derivatisierung mit einem geeigneten Reagenz erfolgt, Verfahren zu dessen Herstellung und Arzneimittel zur Behandlung und Prophylaxe von Eisenmangelzuständen.

Wasserlösliche Eisen-Kohlenhydratderivat-Komplexe, deren Herstellung und diese enthaltende Arzneimittel

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind wasserlösliche Eisen-Kohlenhydratderivat-Komplexe, die zur Therapie von Eisenmangelzuständen geeignet sind, sowie deren Herstellung, diese enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung bei der Prophylaxe oder Therapie von Eisenmangelzuständen. Die Arzneimittel sind insbesondere zur parenteralen Anwendung geeignet.

Durch Eisenmangel bedingte Anämien können durch Verabreichung von eisenhaltigen Arzneimitteln therapiert oder prophylaktisch behandelt werden. Hierzu ist der Einsatz von Eisen-Kohlenhydrat-Komplexen bekannt. Ein in der Praxis häufig erfolgreich angewandtes Präparat basiert auf einem wasserlöslichen Eisen(III)-Hydroxid-Saccharose-Komplex (Danielson, Salmonson, Derendorf, Geisser, Drug Res., Vol. 46 : 615 – 621, 1996). Im Stand der Technik werden zur parenteralen Verabreichung auch Eisen-Dextran-Komplexe sowie Komplexe auf der Basis schwer zugänglicher Pullulane (WO 02/46241), die unter Druck bei hohen Temperaturen und unter Einbeziehung von Hydrierschritten hergestellt werden müssen, beschrieben. Weitere Eisen-Kohlenhydrat-Komplexe sind zur oralen Verabreichung geläufig.

WO 2004/037865 der Anmelderin offenbart ein bevorzugt parenteral verabreichbares Eisenpräparat, das sich vergleichsweise einfach sterilisieren lässt; die vorher bekannten auf Saccharose bzw. Dextran basierenden parenteral verabreichbaren Präparate waren nämlich nur bei Temperaturen bis zu 100°C stabil, wodurch die Sterilisation erschwert wurde. Das Präparat weist eine verringerte Toxizität auf und birgt ein vermindertes Risiko für gefährliche durch Dextran induzierbare anaphylaktische Schocks. Durch die hohe Komplexstabilität wird eine hohe Applikationsdosis bzw. eine hohe Applikationsgeschwindigkeit ermöglicht. Das Eisenpräparat ist aus einfach erhältlichen Ausgangsprodukten ohne besonderen Aufwand herstellbar. Offenbart werden insbesondere wasserlösliche Eisen(III)-Kohlenhydrat-

Komplexe auf der Basis der Oxidationsprodukte von Maltodextrinen sowie ein Verfahren zu deren Herstellung. Diese Eisen(III)-Kohlenhydrat-Komplexe sind erhältlich aus einer wässrigen Eisen(III)-Salzlösung und einer wässrigen Lösung des Produktes der Oxidation von einem oder mehreren Maltodextrinen mit einer wässrigen Hypochloritlösung bei einem alkalischen pH-Wert von z.B. 8 bis 12, wobei beim Einsatz von einem Maltodextrin dessen Dextrose-Äquivalent bei 5 bis 20 und beim Einsatz eines Gemisches aus mehreren Maltodextrinen das Dextrose-Äquivalent des Gemisches bei 5 bis 20 und das Dextrose-Äquivalent der am Gemisch beteiligten einzelnen Maltodextrine bei 2 bis 40 liegt.

T. Nakano et al., Nahrung/Food 47 (2002) No.4, S. 274-278 beschreibt ein Verfahren zur Phosphorylierung von u.a. Dextrin durch trockenes Erhitzen in Gegenwart von Phosphat. Phosphorylierungsgrade des Dextrins von 1,07 %, 2,42 % und 3,2 % werden genannt, die in Abhängigkeit von Temperatur und Feuchtigkeit des Dextrins erhalten werden. Das erhaltene phosphorylierte Produkt wird auf seine Fähigkeit zur Solubilisierung von Phosphat untersucht. Die Möglichkeit, Caseinphosphopeptid als Calciumphosphat-Absorptionsverstärkendes Mittel durch phosphoryliertes Dextrin zu ersetzen wird diskutiert. In dem genannten Dokument werden auch weitere Synthesemöglichkeiten für phosphorylierte Dextrine genannt, Insbesondere Trocknen mit einer phosphathaltigen Lösung oder Trockenphosphorylierung mit Orthophosphat unter Erwärmen und Vakuum.

M.Z. Sitohy et al., Starch/Stärke 53 (2001), 317-322 beschreiben die Phosphorylierung von Stärke durch Mischen mit einer Lösung von Mononatrium- und Dinatriumphosphat, Abfiltrieren, Trocknen, Pulverisieren und anschließendes Erhitzen. Das phosphorylierte Produkt wird auf seine Hydrolysestabilität bei saurer und enzymatischer Hydrolyse untersucht, und es wird die Verwendung im Gemisch mit Polyacrylat und Harnstoff in biologisch abbaubaren Kunststoffen vorgeschlagen.

US 4,841,040 beschreibt die Herstellung von phosphorylierten Dextrinen mit einem Molekulargewicht von 1.500 bis 40.000 Dalton und einem Substitutionsgrad von 0,30 bis 0,96 und deren Verwendung als Dispergiermittel für wässrige Aufschlämmungen von Mineralien und

anorganischen Pigmenten mit hohem Festkörperanteil, als Ersatz für Gummi arabicum in Gummierungs- und Tintenlösungen für die Lithographie und als Bohrflüssigkeitszusatz. Der Substitutionsgrad ist dabei definiert durch das molare Verhältnis der derivatisierten Anhydroglucoseeinheiten zur Gesamtmenge der Anhydroglucoseeinheiten innerhalb eines Moleküls. Dieser wird im Folgenden molarer Substitutionsgrad (MS) genannt. Die phosphorylierten Dextrine werden erhalten durch Oxidation und Depolymerisation von Stärke durch Reaktion mit Natriumhypochlorit in alkalischen Medium und anschließende oder vorherige Phosphorylierung z.B. mit Phosphorsäure, Phosphorpentachlorid, Phosphorylchlorid oder polymeren Natriumorthophosphaten, insbesondere Natriumtrimetaphosphat.

CH-544 779 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von phosphorylierten Dextrinen durch Erhitzen eines Gemisches aus Stärke und einer Phosphorsäurelösung bei einem pH von weniger als 5 unter vermindertem Sauerstoffgehalt und dann weiteres Erhitzen in einer zweiten Stufe unter noch geringerem Sauerstoffgehalt bis zur Kondensation der Phosphorverbindung mit dem Stärkeprodukt, und anschließendes Kühlen unter vermindertem Sauerstoffgehalt. Das erhaltene Dextrinphosphat zeigt eine sehr hohe Wasserlöslichkeit. Die Verwendbarkeit als Oberflächenleim für Papiere, und zur Herstellung von Klebemitteln wird ebenfalls genannt.

WO 2006/082043 beschreibt in der Einleitung einige Verfahren zur Herstellung von Stärkephosphaten, z.B. nach dem Neukom-Verfahren (US 2,884,412) durch Suspendieren in wässriger Alkaliphosphatlösung, Filtrieren, Trocknen und Tempern bei Temperaturen um 140 °C, in einem homogenen Verfahren mit Tetrapolyphosphorsäure in Gegenwart von Tributylamin in Dimethylformamid (Towle et al., Methods Carbohydr. Chem. 6, (1972), 408-410) oder heterogen in einem Slurry-Verfahren in Benzol mit Phosphorsäureanhydrid (Tomasik et al., Starch/Stärke 43 (1991), 66-69). Das Dokument selbst schlägt ein Verfahren zur Herstellung von hochsubstituierten Stärkephosphaten vor, bei dem Stärke in einem Gemisch aus Phosphatierungsmittel (insbesondere Phosphatsalze oder Harnstoffphosphat) und Wasser sowie, falls das Phosphatierungsmittel frei ist von Harnstoff, Harnstoff gelöst wird, das Wasser entfernt wird und anschließend eine thermische Umsetzung zum Stärkephosphat erfolgt. Das erhaltene

Stärkephosphat weist einen Substitutionsgrad an Phosphatgruppen von 0,01 bis 2,0 auf, sowie einen sehr geringen Gehalt an Carbamatgruppen. Die Verwendung der erhaltenen Stärkephosphate als Additiv in mineralischen oder dispersionsgebundenen Baustoffsystemen, als Additiv in der Pharmazie und Kosmetik, als anionische Komponente für Polyelektrolytkomplexe sowie als Trägermaterial wird vorgeschlagen.

US 3,732,207 offenbart die Herstellung von Dextrinestern mit organischen dibasischen Säureanhydriden, insbesondere Bernsteinsäureanhydrid oder Maleinsäureanhydrid, durch Erhitzen von Stärke oder Dextrin mit einem Restfeuchtigkeitsgehalt von etwa 3 % in Gegenwart des organischen Säureanhydrids in saurer Umgebung. Es wird ein Dextrinester mit einem molaren Substitutionsgrad von 0,02 bis 0,04 erhalten.

US 4,100,342 beschreibt die Herstellung von Dextrinestern durch Umsetzung von Dextrin mit Säureanhydriden von nichtaromatischen Carbonsäuren mit 2 bis 4 Carbonsäureeinheiten in Essigsäure in Gegenwart eines tertiären Amins als Katalysator und die Verwendung der erhaltenen Dextrinester als biologisch abbaubare Komponenten zur Erhöhung der Reinigungswirkung von Detergenzien.

WO 2004/064850 und WO 92/04904 offenbaren Dextrinsulfate und deren Verwendung, entweder allein oder in Kombination mit einem bakteriostatischen Mittel, als antivirale Zusammensetzung, insbesondere zur Behandlung von HIV und anderen sexuell übertragbaren Erkrankungen. Die Dextrinsulfate mit einem Substitutionsgrad von bis zu 2 Sulfatgruppen pro Glucoseeinheit werden hergestellt durch Hydrolyse von Stärke und anschließende Sulfatierung. Mit Trimethylamin/Schwefeltrioxid-Komplex in wässrigem alkalischem Medium erhält man hauptsächlich das 2-Sulfat, mit Cyclaminsäure in Dimethylformamid das 6-Sulfat und durch Acetylierung, anschließende Sulfatierung mit Trimethylamin/Schwefeltrioxid-Komplex in Dimethylformamid und schließlich Entfernung der Acetylgruppe mit wässriger Natronlauge erhält man das 3-Sulfat. Die Wirkung der Dextrinsulfate gegen HIV sowie ihre antilipidämische Wirkung sind ebenfalls in diesen Dokumenten offenbart.

Keines der genannten Dokumente beschreibt jedoch die Bildung von Eisenkomplexen mit den erhaltenen Dextrinderivaten.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist daher die Bereitstellung von neuen Eisen-Kohlenhydrat-Komplexen, die zur Behandlung von Eisenmangel-Anämie geeignet sind.

Die Aufgabe wird gelöst durch die Komplexe gemäß Anspruch 1. Bevorzugte Ausführungsformen der Komplexe sind in den Ansprüchen 2 und 3 definiert.

Die erfindungsgemäßen Komplexe werden durch das in den Ansprüchen 4 bis 10 definierte Verfahren erhalten.

Als Ausgangsprodukt werden erfindungsgemäß Maltodextrine verwendet. Diese sind leicht zugängliche Ausgangsprodukte, die im Handel erhältlich sind.

Zur Herstellung der Liganden der erfindungsgemäßen Komplexe werden die Maltodextrine zunächst in wässriger Lösung mit Hypochloritlösung oxidiert. Dieses Verfahren ist bereits in WO 2004/037865 beschrieben, deren Offenbarung hier vollinhaltlich durch Bezugnahme aufgenommen wird.

Geeignet sind beispielsweise Lösungen von Alkalihypochloriten, wie Natriumhypochloritlösung. Es können handelsübliche Lösungen eingesetzt werden. Die Konzentrationen der Hypochlorit-Lösungen liegen beispielsweise bei mindestens 13 Gew.-%, bevorzugt in der Größenordnung von 14 bis 16 Gew.-% jeweils berechnet als aktives Chlor. Die Lösungen werden bevorzugt in einer derartigen Menge eingesetzt, dass etwa 80 bis 100 %, bevorzugt etwa 90 % einer Aldehydgruppe pro Maltodextrinmolekül oxidiert werden. Auf diese Weise wird das durch die Glucoseanteile der Maltodextrinmoleküle bedingte Reduktionsvermögen auf etwa 20 % oder darunter, bevorzugt 10 % oder darunter verringert.

Die Oxidation erfolgt in alkalischer Lösung, beispielsweise bei pH-Werten von 8 bis 12, z.B. 9 bis 11. Zur Oxidation kann beispielsweise bei Temperaturen in der Größenordnung von 15 bis 40°C, bevorzugt 20 bis 35°C gearbeitet

werden. Die Reaktionszeiten liegen beispielsweise in der Größenordnung von 10 Minuten bis 4 Stunden, z.B. 1 bis 1,5 Stunden.

Durch die beschriebene Verfahrensweise wird der Grad der Depolymerisation der eingesetzten Maltodextrine gering gehalten. Ohne eine bindende Theorie abzugeben, wird angenommen, dass die Oxidation vorwiegend an der endständigen Aldehydgruppe (bzw. Halbacetalgruppe) der Maltodextrinmoleküle erfolgt. Dieser Syntheseschritt wird im folgenden vereinfachend als „C₁-Oxidation“ bezeichnet, ohne dass jedoch eine Bindung an diese Bezeichnung beabsichtigt ist.

Es ist auch möglich, die Oxidationsreaktion der Maltodextrine zu katalysieren. Geeignet hierzu ist der Zusatz von Bromidionen, z.B. in der Form von Alkalibromiden, beispielsweise Natriumbromid. Die zugesetzte Menge an Bromid ist nicht kritisch. Sie wird möglichst gering gehalten, um ein möglichst leicht zu reinigendes Endprodukt (Fe-Komplex) zu erhalten. Es genügen katalytische Mengen. Wie erwähnt, ist der Zusatz von Bromid zwar möglich, aber nicht erforderlich.

Darüber hinaus ist es beispielsweise auch möglich, das bekannte ternäre Oxidationssystem Hypochlorit/Alkalibromid/2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl (TEMPO) zur Oxidation der Maltodextrine zu verwenden. Die Verfahrensweise, Maltodextrine unter Katalyse von Alkalibromiden bzw. mit dem ternären TEMPO-System zu oxidieren, wird beispielsweise von Thaburet et al. in Carbohydrate Research 330 (2001) 21 – 29 beschrieben; die dort beschriebene Verfahrensweise ist erfindungsgemäß anwendbar.

Die Aufarbeitung und Isolierung der oxidierten Maltodextrine erfolgt durch Einstellung der Reaktionslösung auf einen etwa neutralen pH durch geeignete Säuren oder Puffer wie z.B. Salzsäure, Schwefelsäure oder Essigsäure.

Anschließend kann das oxidierte Reaktionsprodukt durch Zusatz eines geeigneten Lösungsmittels, in dem es im wesentlichen unlöslich ist, ausgefällt werden. Als Lösungsmittel kommt z.B. Ethanol in Frage, das bevorzugt in einer Konzentration von 80 bis 95 Gew.-% eingesetzt wird,

besonders bevorzugt 90 bis 94 Gew.-%, in einem Volumenverhältnis Ethanol : Reaktionslösung von ca. 1:5 bis 1:10, bevorzugt 1:5 bis 1:8. Weiter sind als Fällungslösungsmittel Methanol, Propanol oder Aceton geeignet. Der Niederschlag wird anschließend auf übliche Art und Weise abfiltriert und getrocknet.

Alternativ kann die Reaktionslösung mittels Dialyse oder Membranfiltration aufgereinigt und das Produkt durch Lyophilisation oder Sprühtrocknung erhalten werden.

Das C₁-oxidierte Maltodextrin kann aber auch ohne Isolierung direkt im nachfolgenden Derivatisierungsschritt eingesetzt werden.

Die anschließende Derivatisierung der erhaltenen C₁-oxidierten Produkte erfolgt durch übliche, dem Fachmann bekannte Verfahren der Derivatisierung von Zuckern, z.B. durch Oxidation, Veresterung mit einfach- oder mehrfach funktionellen anorganischen oder organischen Säuren oder Säurederivaten, Carboxyalkylierung, Addition von organischen Isocyanaten, Veretherung, Amidierung, Anhydridbildung etc.

So kann z.B. mit organischen Säuren oder Säurederivaten eine Veresterung erfolgen. Es können beliebige, dem Fachmann bekannte Carbonsäuren oder reaktive Carbonsäurederivate für die Veresterung eingesetzt werden, bevorzugt Säurechloride, -anhydride oder -bromide. Bevorzugt werden C₁-C₆-Carbonsäurederivate für die Veresterung eingesetzt, besonders bevorzugt Acetanhydrid. Die Veresterung erfolgt unter üblichen Reaktionsbedingungen, z.B. in wässriger Lösung oder in einem geeigneten Lösungsmittel wie z.B. Formamid, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder Essigsäure. Die Reaktion in wässriger Lösung kann z.B. bei leicht basischem pH von ca. 7,5 bis 10, bevorzugt 8 bis 9,5 (der pH kann mit beliebigen Basen eingestellt und während der Reaktion konstant gehalten werden, z.B. Alkali- oder Erdalkalihydroxide wie Natrium- oder Kaliumhydroxid sowie Alkali- oder Erdalkalicarbonate) durch Zugabe des reaktiven Carbonsäurederivats, z.B. Acetylchlorid oder Acetanhydrid erfolgen. Bei Verwendung eines anderen Lösungsmittels werden dieselben Reagenzien verwendet und die Reaktionsbedingungen geeignet ausgewählt. Die Umsetzung kann in den

genannten Lösungsmitteln bei Raumtemperatur, unter Kühlen oder Erwärmen stattfinden. Die Reaktionszeit beträgt z.B. 0,5 bis 2 Stunden, bevorzugt 0,75 bis 1,5 Stunden. Die Aufarbeitung erfolgt wie bei der C₁-Oxidation beschrieben durch Ausfällung, Abfiltrieren und Trocknen.

Auf dieselbe Weise kann auch eine Veresterung mit mehrbasigen organischen Carbonsäuren erfolgen, z.B. die Herstellung von Bernsteinsäure-, Maleinsäure-, Fumarsäure-, Glutarsäure- oder Adipinsäureestern, wobei die zweite Carboxylgruppe des Esters entweder frei oder als Alkylester vorliegen kann. Zur Herstellung sind die Anhydride, Mischanhydride, -chloride oder -bromide oder sonstige reaktive Derivate der mehrbasigen Carbonsäuren geeignet, so insbesondere Bernsteinsäureanhydrid, Maleinsäureanhydrid, Glutarsäureanhydrid, Adipinsäureanhydrid oder Fumarsäuredichlorid. Die Umsetzung und Aufarbeitung erfolgt wie bei der Veresterung beschreiben. Besonders bevorzugt ist die Veresterung mit Bernsteinsäureanhydrid zum Succinyl-Maltodextrin.

Ebenfalls können die C₁-oxidierten Maltodextrine zu Carboxyalkylderivaten umgesetzt werden. Als Reagenz sind dem Fachmann bekannte Carboxyalkylhalogenide geeignet, z.B. Halogencarbonsäuren wie Chlor- oder Bromcarbonsäuren bzw. deren Natrium- oder Kaliumsalze, z.B. in beliebiger Position halogenierte C₁-C₆-Carbonsäuren wie z.B. α - oder β -Brompropionsäure oder besonders bevorzugt Chlor- oder Bromessigsäure.

Die Umsetzung erfolgt auf dem Fachmann bekannt Weise z.B. in wässriger Lösung oder in einem geeigneten Lösungsmittel wie z.B. Formamid, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder Essigsäure. In wässriger Lösung erfolgt die Umsetzung z.B. bei basischen pH (pH 11 bis 14, bevorzugt ca. 12,5 bis 14, Einstellung mit beliebigen Basen, z.B. NaOH). Bei Verwendung eines anderen Lösungsmittels werden dieselben Reagenzien verwendet und die Reaktionsbedingungen geeignet ausgewählt. Die Umsetzung kann in den genannten Lösungsmitteln bei Raumtemperatur, unter Kühlen oder Erwärmen während z. B. 0,5 bis 5 Stunden, bevorzugt ca. 2,5 bis 3,5 Stunden stattfinden. Die Aufarbeitung und Isolierung erfolgt wie bei der Veresterung beschrieben.

Die Veresterung mit reaktiven Derivaten anorganischer Säuren, z.B. die Sulfatierung oder Phosphatierung, erfolgt ebenfalls nach dem Fachmann bekannten Verfahren.

Die Sulfatierung erfolgt z.B. in wässriger Lösung oder einem geeigneten Lösungsmittel wie z. B. Formamid, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder Essigsäure mit einem geeigneten Sulfatierungsreagens, z.B. SO_3^- -Trimethylamin-Komplex oder Cyclaminsäure bei Raumtemperatur, unter Kühlen oder Erwärmen, bevorzugt z.B. bei 30 °C während einer geeigneten Zeit, z.B. 15 Minuten bis 2 Stunden, bevorzugt ca. 30 Minuten. Anschließend wird bei Verwendung von Wasser als Lösungsmittel der pH der Reaktionslösung stark basisch gestellt (z. B. auf pH 12 - 13) und die Lösung weiter bei geeigneter Temperatur, z.B. 30 °C, gerührt. Nach Ansäuern auf pH 9,5 bis 11, bevorzugt ca. 10,5, mit einer geeigneten Säure oder einem Puffer, wie z.B. HCl erfolgt die Ausfällung und Isolierung wie bei der C_1 -Oxidation beschrieben.

Die Phosphatierung erfolgt nach einem beliebigen den Fachleuten bekannten Verfahren. Eine Möglichkeit besteht darin, dass Dextrin mit dem Phosphatierungsreagens in Wasser zu lösen und einen pH-Wert von 2 - 6, bevorzugt etwa 3, einzustellen. Als Phosphatierungsreagens kommen alle bekannten Reagenzien in Frage, bevorzugt wird ein Gemisch Natriumdihydrogenphosphat/Dinatriumhydrogenphosphat im molaren Verhältnis 1 : 0,5 - 1 : 2,5, z. B. 1 : 1,8, eingesetzt. Die Reaktionslösung kann z. B. mit Ethanol, Methanol oder Aceton ausgefällt und der Niederschlag isoliert und getrocknet werden, oder die Reaktionslösung wird zur Trockne eingedampft, z.B. in einem Rotationsverdampfer, und weiter getrocknet, bevorzugt bei erhöhter Temperatur und im Vakuum. Nach Mahlen wird das Produkt trocken erhitzt, z.B. auf 120 bis 180 °C, bevorzugt 150 bis 170 °C, bevorzugt im Vakuum, dann erneut gemahlen und anschließend in Wasser oder einem geeigneten Lösungsmittel gelöst, bevorzugt bei erhöhter Temperatur von z.B. 50 °C. Anschließend werden unlösliche Rückstände abgetrennt, z.B. durch Zentrifugieren oder Filtrieren, und die erhaltene Lösung zur Entfernung von freiem Orthophosphat durch Membranfiltration gereinigt. Die Filtration kann durch IR-Spektroskopie oder Leitfähigkeitsmessung verfolgt werden. Nachdem alles Orthophosphat

entfernt ist, wird die Lösung am Rotationsverdampfer aufkonzentriert und dann ausgefällt und isoliert wie bei der Veresterung beschrieben.

C₂/C₃-oxidierte Derivate können durch dem Fachmann bekannte Oxidation des C₁-oxidierten Maltodextrins mit einem geeigneten Oxidationsmittel wie z. B. NaOCl oder NaIO₄/NaOCl₂ erhalten werden. Die Oxidation erfolgt z.B. in wässriger Lösung oder in einem geeigneten Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Formamid, Dimethylsulfoxid oder Essigsäure bei Raumtemperatur, unter Erwärmung oder Kühlung. Bei Verwendung von Wasser als Lösungsmittel erfolgt die Reaktion bei leicht basischem, konstantem pH von 7,5 bis 9,5, bevorzugt 8,5 bis 9,0, z.B. durch Natriumhypochlorit bei ca. 50 °C. Anschließend wird der pH neutral eingestellt, z.B. durch Zugabe von HCl, und das Produkt anschließend ausgefällt und isoliert wie bei der Veresterung beschrieben.

Durch Verwendung unterschiedlicher Mengen der jeweiligen Reagenzien zur Derivatisierung können unterschiedliche molare Substitutionsgrade erzielt werden. Der molare Substitutionsgrad ist dabei definiert durch das molare Verhältnis der derivatisierten Anhydroglucoseeinheiten zur Gesamtmenge der Anhydroglucoseeinheiten innerhalb eines Moleküls.

Die Produkte werden durch IR-Spektroskopie untersucht. So kann qualitativ festgestellt werden, ob die gewünschte funktionelle Gruppe ins Maltodextrin eingeführt wurde. Die Einführung einer Carboxylgruppe, z.B. einer Acetylgruppe, Succinylgruppe oder Carboxymethylgruppe, kann durch Zunahme der Bande bei 1740 cm⁻¹ im IR-Spektrum verfolgt werden (C=O-Valenzschwingung von COOR). Die erfolgte C₂/C₃-Oxidation kann durch Zunahme der Bande bei 1640 cm⁻¹ verfolgt werden (C=O-Valenzschwingung von COO⁻). Die Einführung einer Sulfatgruppe kann durch Anstieg der Banden bei 1260 und 830 cm⁻¹ bestätigt werden (Valenzschwingungen von SO₄²⁻). Die Einführung einer Phosphatgruppe kann auch durch ³¹P-NMR-Spektroskopie qualitativ bestätigt werden. Polymer-gebundenes Monophosphat erscheint in Form breiter Signale bei ca. 0 bis 2 ppm, während freies Monophosphat ein scharfes Signal bei ca. 0,7 ppm zeigt.

Die quantitative Bestimmung des molaren Substitutionsgrads kann durch ^1H -NMR-Spektroskopie oder ^{13}C -NMR-Spektroskopie erfolgen, indem die Intensität eines der eingeführten funktionellen Gruppe zugeordneten Signals ins Verhältnis gesetzt wird zur Intensität eines Signals des Maltodextrins, die durch die Derivatisierung nicht beeinflusst wird. Im Fall der Phosphatierung kann die quantitative Bestimmung des molaren Substitutionsgrads auch durch ICP-OES (Inductively Coupled Plasma-Optical Emission Spectroscopy, Gesamtphosphatgehalt) und Ionenchromatographie gekoppelt mit Leitfähigkeitsmessung (Gehalt an freiem Monophosphat) erfolgen.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Komplexe werden die erhaltenen oxidierten derivatisierten Maltodextrine in wässriger Lösung mit einem Eisen(III)-Salz umgesetzt. Hierzu können die oxidierten derivatisierten Maltodextrine isoliert und erneut gelöst werden; die erhaltenen wässrigen Lösungen der oxidierten derivatisierten Maltodextrine können jedoch auch direkt zur Weiterverarbeitung mit wässrigen Eisen(III)-Lösungen verwendet werden.

Als Eisen(III)-Salze können wasserlösliche Salze anorganischer oder organischer Säuren oder Mischungen davon verwendet werden, wie Halogenide, z.B. Chlorid und Bromid, oder Sulfate. Bevorzugt werden physiologisch unbedenkliche Salze verwendet. Besonders bevorzugt wird eine wässrige Lösung von Eisen(III)-Chlorid verwendet.

Es hat sich gezeigt, dass sich die Anwesenheit von Chloridionen günstig auf die Komplexbildung auswirkt. Letztere können beispielsweise in der Form von wasserlöslichen Chloriden, wie Alkalimetallchloriden, z.B. Natriumchlorid, Kaliumchlorid oder Ammoniumchlorid, zugesetzt werden. Bevorzugt wird, wie erwähnt, das Eisen(III) in der Form des Chlorids eingesetzt.

Zur Umsetzung kann beispielsweise die wässrige Lösung des oxidierten Maltodextrins mit einer wässrigen Lösung des Eisen(III)-Salzes vermischt werden. Dabei wird bevorzugt so gearbeitet, dass der pH-Wert des Gemisches aus oxidiertem Maltodextrin und Eisen(III)-Salz beim und unmittelbar nach dem Vermischen zunächst stark sauer ist, bzw. so niedrig ist, dass keine Hydrolyse des Eisen(III)-Salzes auftritt, z.B. 2 oder darunter

beträgt, um eine unerwünschte Ausfällung von Eisenhydroxiden zu vermeiden. Beim Einsatz von Eisen(III)-Chlorid ist im allgemeinen kein Säurezusatz erforderlich, da wässrige Lösungen von Eisen(III)-Chlorid selbst ausreichend sauer sein können. Nach dem erfolgten Vermischen kann der pH-Wert beispielsweise auf Werte in der Größenordnung von gleich oder größer als 5, beispielsweise bis zu 11, 12, 13 oder 14 angehoben werden. Das Anheben des pH-Wertes erfolgt bevorzugt langsam bzw. allmählich, was beispielsweise dadurch erfolgen kann, dass zunächst eine schwache Base zugesetzt wird, beispielsweise bis zu einem pH von etwa 3; anschließend kann dann mit einer stärkeren Base weiter neutralisiert werden. Als schwache Base kommen beispielsweise Alkali- oder Erdalkalicarbonate, -bicarbonate, wie Natrium- und Kaliumcarbonat oder -bicarbonat oder Ammoniak infrage. Starke Basen sind beispielsweise Alkali- oder Erdalkalihydroxide, wie Natrium-, Kalium-, Calcium- oder Magnesiumhydroxid.

Die Umsetzung kann durch Erwärmen begünstigt werden. Beispielsweise können Temperaturen in der Größenordnung von 15°C bis zur Siedetemperatur angewendet werden. Es ist bevorzugt, die Temperatur allmählich zu steigern. So kann beispielsweise zunächst auf etwa 15 bis 70°C erwärmt und allmählich bis zum Sieden gesteigert werden.

Die Reaktionszeiten liegen beispielsweise in der Größenordnung von 15 Minuten bis zu mehreren Stunden, z.B. 20 Minuten bis 4 Stunden, beispielsweise bei 25 bis 70 Minuten, z.B. 30 bis 60 Minuten.

Die Umsetzung kann im schwach sauren Bereich, beispielsweise bei pH-Werten in der Größenordnung von 5 bis 6, erfolgen. Es hat sich aber gezeigt, dass es zweckmäßig, wenn auch nicht erforderlich ist, den pH-Wert im Verlauf der Komplexbildung auf höhere Werte, bis zu 11, 12, 13 oder 14 anzuheben. Zur Fertigstellung der Reaktion kann der pH-Wert dann durch Säurezusatz weiter gesenkt werden, beispielsweise auf die genannte Größenordnung von 5 bis 6. Als Säuren können anorganische oder organische Säuren oder Gemische davon, insbesondere Halogenwasserstoffsäuren, wie Chlorwasserstoff bzw. wässrige Salzsäure eingesetzt werden.

Wie erwähnt, wird die Komplexbildung im allgemeinen durch Erwärmen begünstigt. Beispielsweise kann bei der bevorzugten Ausführungsform, bei der der pH-Wert im Verlauf der Umsetzung auf Bereiche von über 5 hinaus bis zu 11 oder 14 gesteigert wird, zunächst bei niedrigen Temperaturen in der Größenordnung von 15 bis 70°C, z.B. 40 bis 60°C, z.B. etwa 50°C gearbeitet werden, worauf nach erneuter Verringerung des pH-Wertes beispielsweise auf Werte in der Größenordnung von mindestens 5, allmählich auf Temperaturen über 50°C bis zur Siedetemperatur erwärmt wird.

Die Reaktionszeiten liegen in der Größenordnung von 15 Minuten bis zu mehreren Stunden und können je nach Reaktionstemperatur variieren. Bei der Durchführung des Verfahrens unter zwischenzeitlicher Anwendung von pH-Werten, die über 5 liegen, kann beispielsweise 15 bis 70 Minuten, z.B. 30 bis 60 Minuten bei dem erhöhten pH-Wert, beispielsweise bei Temperaturen bis zu 70°C gearbeitet werden, worauf die Reaktion nach Absenken des pH-Wertes auf den Größenordnungsbereich von mindestens 5, weitere 15 bis 70 Minuten, z.B. 30 bis 60 Minuten bei Temperaturen bis zu beispielsweise 70°C und gegebenenfalls weitere 15 bis 70 Minuten, z.B. 30 bis 60 Minuten bei höheren Temperaturen bis zum Siedepunkt durchgeführt werden kann.

Nach erfolgter Umsetzung kann die erhaltene Lösung beispielsweise auf Raumtemperatur abgekühlt und gegebenenfalls verdünnt und gegebenenfalls filtriert werden. Nach dem Abkühlen kann der pH-Wert durch Zugabe von Säure oder Base auf den Neutralpunkt oder leicht darunter, beispielsweise auf Werte von 5 bis 7 eingestellt werden. Als Säuren oder Basen können beispielsweise die vorstehend zur Umsetzung genannten verwendet werden. Die erhaltenen Lösungen werden gereinigt und können direkt zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden. Es ist aber auch möglich, die Eisen(III)-Komplexe aus der Lösung zu isolieren, beispielsweise durch Ausfällen mit einem Alkohol, wie einem Alkanol, beispielsweise Ethanol. Die Isolierung kann auch durch Sprühtrocknung erfolgen. Die Reinigung kann in üblicher Weise erfolgen, insbesondere zur Entfernung von Salzen. Dies kann z.B. durch Umkehrosmose erfolgen, wobei eine derartige Umkehrosmose z.B. vor der Sprühtrocknung oder vor dem direkten Einsatz in Arzneimitteln durchgeführt werden kann.

Die erhaltenen Eisen(III)-Kohlenhydrat-Komplexe weisen beispielsweise einen Eisengehalt von 10 bis 40 % Gew./Gew., insbesondere 20 bis 35 % Gew./Gew. auf. Sie sind gut wasserlöslich. Man kann daraus neutrale wässrige Lösungen mit beispielsweise 1 % Gew./Vol. bis 20 % Gew./Vol. Eisengehalt herstellen. Diese Lösungen lassen sich thermisch sterilisieren. Das gewichtsmittlere Molekulargewicht M_w der so erhaltenen Komplexe beträgt beispielsweise 80 kDa bis 800 kDa, bevorzugt 80 bis 650 kDa, besonders bevorzugt bis zu 350 kDa (bestimmt mittels Gelpermeationschromatographie, beispielsweise wie von Geisser et al. in *Arznelm. Forsch/Drug Res.* 42(II), 12, 1439 – 1452 (1992), Absatz 2.2.5. beschrieben).

Wie erwähnt, lassen sich aus den erfindungsgemäßen Komplexen wässrige Lösungen herstellen. Diese sind insbesondere zur parenteralen Applikation geeignet. Sie können jedoch auch oral oder topisch angewendet werden. Sie können bei hohen Temperaturen, z. B. bei 121°C und darüber sterilisiert werden, bei kurzen Kontaktzeiten von mindestens 15 Minuten unter Erreichen von $F_0 \geq 15$. F_0 ist dabei die Behandlungszeit in Minuten bei einer variablen Temperatur, die der Behandlungszeit in Minuten bei 121°C entspricht, berechnet für einen ideellen Mikroorganismus mit einem Temperaturkoeffizienten der mikrobiellen Zerstörung von 10. Bisher bekannte Präparate mussten teilweise bei Raumtemperatur steril filtriert und/oder teilweise mit Konservierungsmitteln, wie Benzylalkohol oder Phenol versetzt werden. Derartige Arbeitsschritte bzw. Zusätze sind erfindungsgemäß nicht nötig. Es ist möglich, die Lösungen der Komplexe beispielsweise in Ampullen abzufüllen. Beispielsweise lassen sich Lösungen von 1 bis 20 Gew.-%, beispielsweise 5 Gew.-% in Behälter, wie Ampullen oder Stechampullen (Vials) von beispielsweise 2 bis 100 ml, beispielsweise bis zu 50 ml abfüllen. Die Herstellung der parenteral verabreichbaren Lösungen kann in üblicher Weise, gegebenenfalls unter Mitverwendung von für parenterale Lösungen üblichen Zusätzen, erfolgen. Die Lösungen können so formuliert werden, dass sie als solche durch Injektion oder als Infusion, z.B. in Kochsalzlösung, verabreicht werden können. Zur oralen oder topischen Verabreichung können Präparate mit entsprechenden üblichen Exzipienten und Hilfsmitteln formuliert werden.

Einen weiteren Gegenstand der Erfindung bilden daher Arzneimittel, die insbesondere zur parenteralen, intravenösen, aber auch intramuskulären Verabreichung, sowie zur oralen oder topischen Verabreichung, geeignet sind und insbesondere für die Behandlung von Eisenmangelanämien Verwendung finden können. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft daher auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Eisen(III)-Kohlenhydratderivat-Komplexe zur Behandlung und Prophylaxe von Eisenmangelanämien bzw. zur Herstellung von Arzneimitteln zur insbesondere parenteralen Behandlung von Eisenmangelanämien. Die Arzneimittel sind zum Einsatz in der Human- und der Veterinärmedizin geeignet.

Erfindungsgemäß ist es erstmals möglich, Eisenkomplexe von Maltodextrin-Derivaten herzustellen.

Gegenüber den aus WO 2004/037865 bekannten Eisen-Maltodextrin-Komplexen ermöglichen die erfindungsgemäßen Eisen-Maltodextrinderivat-Komplexe eine gezielte und feine Einstellung des Molekulargewichts über einen weiten Bereich hin zu höheren Molekulargewichten, was mit den bekannten Komplexen nicht möglich war.

Die Mehrzahl der Eisen-Maltodextrinderivat-Komplexe zeigt eine nahezu unveränderte Abbaukinetik ($\theta = 0.5$) gegenüber den aus WO 2004/037865 bekannten Eisen-Maltodextrin-Komplexen.

Die meisten derivatisierten Maltodextrinkomplexe zeigen eine erhöhte Stabilität gegenüber einem enzymatischen Abbau durch Amylase verglichen mit dem nicht derivatisierten Maltodextrin, was einen retardierten und gleichmässigen Abbau der erfindungsgemässen Eisen-Maltodextrinderivat-Komplexe im Körper fördern kann.

Die Eisenausbeuten der erfindungsgemäßen Komplexderivate reichen bis zu 100% (insbesondere bei den sulfatierten Komplexderivaten), verglichen mit 87 bis 93 % bei den bekannten Eisen-Maltodextrin-Komplexen, was einen wirtschaftlichen Vorteil für die Herstellung im kommerziellen Maßstab bedeutet.

Beispiele

In der vorliegenden Beschreibung und den nachstehenden Beispielen werden die Dextrose-Äquivalente gravimetrisch bestimmt. Hierzu werden die Maltodextrine in wässriger Lösung mit Fehling'scher Lösung unter Sieden umgesetzt. Die Umsetzung erfolgt quantitativ, d.h. bis keine Entfärbung der Fehling'schen Lösung mehr auftritt. Das ausgefällte Kupfer(I)-Oxid wird bei 105°C bis zur Gewichtskonstanz getrocknet und gravimetrisch bestimmt. Aus den erhaltenen Werten wird der Glucosegehalt (Dextrose-Äquivalent) als % Gew./Gew. der Maltodextrin-Trockensubstanz berechnet. Es kann beispielsweise mit folgenden Lösungen gearbeitet werden: 25 ml Fehling'sche Lösung I, vermischt mit 25 ml Fehling'scher Lösung II; 10 ml wässrige Maltodextrinlösung (10 % Mol/Vol) (Fehling'sche Lösung I: 34,6 g Kupfer(II)-Sulfat gelöst in 500 ml Wasser; Fehling'sche Lösung II: 173 g Kaliumnatriumtartrat und 50 g Natriumhydroxid, gelöst in 400 ml Wasser).

Im folgenden wird erläutert, mit welchen Verfahren und Geräten die jeweiligen Eigenschaften der Maltodextrinderivate und Eisenkomplexe bestimmt wurden.

¹H-NMR: Bruker Avance-400, 400 MHz, Lösung in D₂O referenziert auf H₂O

¹³C-NMR: Bruker Avance-400, 100 MHz, Lösung in D₂O referenziert extern auf Trimethylsilyl-tetradedeutero-propionsäure

³¹P-NMR: Bruker Avance-400, 162 MHz, Lösung in D₂O referenziert extern auf konz. H₃PO₄

IR: FT-IR Perkin Elmer 1725x, KBr-Pressling

ICP-OES: Horiba Jobin Yvon Ultima 2, Probe gelöst in H₂O

IC: Metrohm 733 IC Separation Center (incl. Leitfähigkeits-Detektor), Probe gelöst in H₂O

GPC: Waters 515 HPLC Pumpe, Waters 2410 Refractive Index Detector, Probe gelöst in H₂O, Pullulan als Standard

Bestimmung von M_w: siehe GPC

Bestimmung von M_n: siehe GPC

Fe-Gehalt: Titrimetrische Bestimmung mit EDTA (z. B. Jander Jahr, Massanalyse 15. Auflage)

Abbaukinetik: P. Geisser, M. Baer, E. Schaub; Structure/Histotoxicity Relationship of Parenteral Iron Preparations; *Arzneim.-Forsch./Drug Research* 42 (II), 12, 1439 – 1452 (1992).

Analytik Jena Specord 205 Spektralphotometer, untersuchter Abbaugrad 50 % ($\theta = 0.5$)

Eisen-Ausbeute: Isolierte Fe-Menge in g/eingesetzte Fe-Menge in g

Beispiel 1

Herstellung von C₁-oxidiertem Maltodextrin

250 g Maltodextrin mit einem Dextroseäquivalent von 12 wurden in 750 ml Wasser gelöst. 1,4 g NaBr wurden zugegeben und 78,4 g NaOCl-Lösung (14 bis 16 Gew.-% aktives Chlor) wurden innerhalb von 30 Minuten zudosiert, wobei der pH bei 9,5 ($\pm 0,5$) durch Zugabe von 30 Gew.-%iger NaOH konstant gehalten wurde. Dann wurde der pH mit HCl (20 Gew.-%) auf 7,0 eingestellt und das Produkt durch Zugabe von Ethanol (92 Gew.-%) in einem Volumenverhältnis 1:6 (Lösung : Ethanol) ausgefällt. Das Produkt wurde durch Abdekantieren der überstehenden Lösung isoliert und während 24 Stunden bei 50 °C und 125 mbar getrocknet.

Beispiel 2

Herstellung von C₁-oxidiertem Maltodextrin

100 g Maltodextrin (9,6 Dextrose-Äquivalente, gravimetrisch bestimmt) werden bei 25°C unter Rühren in 300 ml Wasser gelöst und durch Zugabe von 30 g Natriumhypochloritlösung (14 bis 16 Gew.-% aktives Chlor) bei pH 10 oxidiert und wie in Beispiel 1 isoliert und getrocknet.

Beispiel 3

Herstellung von C₁-oxidiertem Maltodextrin

Eine Mischung aus 45 g Maltodextrin (6,6 Dextrose-Äquivalente, gravimetrisch bestimmt) und 45 g Maltodextrin (14,0 Dextrose-Äquivalente, gravimetrisch bestimmt) wird bei 25°C unter Rühren in 300 ml Wasser gelöst und durch Zugabe von 25 g Natriumhypochloritlösung (14 bis 16 Gew.-%

aktives Chlor) und 0,6 g Natriumbromid bei pH 10 oxidiert und wie in Beispiel 1 isoliert und getrocknet.

Beispiele 4 bis 7

Acetylierung

200 g in Beispiel 1 erhaltenes Maltodextrin (1,23 Mol Anhydroglucose) wurden in 660 ml Wasser bei 25 °C gelöst, und der pH wurde mit 30 Gew.-%iger NaOH auf 8,5 eingestellt. Acetanhydrid wurde mit einer Rate von 1,7 ml/Min. in unterschiedlichen in Tabelle 1 gezeigten Mengen zugegeben, wobei der pH durch Zugabe von 30 Gew.-%iger NaOH konstant bei 8,5 (± 0,5) gehalten wurde. Die Lösung wurde während einer Stunde bei einem konstanten pH von 8,5 (± 0,5) gerührt und anschließend mit 20 Gew.-%iger HCl auf 7,0 eingestellt. Das Produkt wurde mit Ethanol (92 Gew.-%) im Volumenverhältnis 1:6 (Lösung : Ethanol) ausgefällt. Das Produkt wurde durch Abdekantieren der überstehenden Lösung isoliert und während 24 Stunden bei 50 °C und 125 mbar getrocknet.

Durch Variation der Menge an zugegebenem Acetanhydrid wurden unterschiedliche Acetylierungsgrade erhalten. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1

Beispiel	Aquivalente Ac ₂ O (bezogen auf Anhydroglucose)	Molarer Substitutionsgrad (¹ H-NMR)	Ausbeute [%] (Mol isoliertes Produkt/Mol eingesetzte Anhydroglucose)
4	1	0,84	24
5	0,67	0,61	65
6	0,33	0,31	69
7	0,16	0,14	74
1	-	nicht derivatisiert	84

Aufgrund der Acetylierung erhöht sich die Löslichkeit des Maltodextrinderivats in Ethanol, was in einer sinkenden Ausbeute mit steigendem Substitutionsgrad resultiert.

Der Acetylierungsgrad wurde qualitativ durch IR-Spektroskopie und quantitativ durch NMR-Spektroskopie bestimmt.

Durch IR-Spektroskopie kann die Acetylierung durch Zunahme der Bande bei 1740 cm^{-1} (C=O-Valenzschwingung von COOR) verfolgt werden. Der molare Acetylierungsgrad wurde durch ^1H -NMR-Spektroskopie durch das Verhältnis der Intensität des CH_3 -Signals bei 2,0 – 2,3 ppm (Acetylgruppe) zur Intensität des Signals bei 3,0 – 4,5 ppm und 5 – 6 ppm (7 Protonen der Anhydroglucosegruppe) bestimmt.

Beispiele 8 bis 11

Succinylierung

200 g in Beispiel 1 erhaltenes C_1 -oxidiertes Maltodextrin wurden in 655 ml Wasser gelöst. Der pH wurde mit 30 Gew.-%iger NaOH auf 8,5 eingestellt, und Bernsteinsäureanhydrid wurde portionsweise innerhalb einer Stunde bei $25\text{ }^\circ\text{C}$ zugegeben, wobei der pH durch Zugabe von 30 Gew.-%iger NaOH konstant bei 8,5 ($\pm 0,5$) gehalten wurde. Anschließend wurde der pH durch Zugabe von 20 Gew.-%iger HCl auf 7,0 eingestellt und das Produkt mit Ethanol (92 Gew.-%) in einem Volumenverhältnis Lösung : Ethanol von 1 : 6 ausgefällt. Das Produkt wurde durch Abdekantieren der überstehenden Lösung isoliert und während 24 Stunden bei $50\text{ }^\circ\text{C}$ und 125 mbar getrocknet.

Durch Variation der zugegebenen Menge an Bernsteinsäureanhydrid wurden unterschiedliche Succinylierungsgrade erhalten. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2

Beispiel	Äquivalente Bernsteinsäureanhydrid (bezogen auf Anhydroglucose)	Molarer Substitutionsgrad (^1H -NMR)	Ausbeute [%] (Mol isoliertes Produkt/Mol eingesetzte Anhydroglucose)
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	-	nicht derivatisiert	84

Die Succinylierung beeinflusste die Löslichkeit des oxidierten Maltodextrins nicht signifikant.

Durch IR-Spektroskopie kann die Succinylierung durch Zunahme der Bande bei 1740 cm^{-1} (C=O-Valenzschwingung von COOR/COOH) qualitativ verfolgt werden. Der molare Succinylierungsgrad wurde durch ^1H -NMR-Spektroskopie durch das Verhältnis der Intensität der beiden CH_2 -Signale bei 2,4 – 2,7 ppm (Succinylgruppe) zur Intensität des Signals bei 3,0 – 4,5 ppm und 5 – 6 ppm (7 Protonen der Anhydroglucosegruppe) bestimmt.

Beispiele 12 bis 16

Carboxymethylierung

200 g in Beispiel 1 erhaltenes C_1 -oxidiertes Maltodextrin wurden in 660 ml Wasser gelöst. 118 g festes NaOH wurden zugegeben, so dass der pH 13-14 betrug. Chloressigsäure wurde portionsweise innerhalb 20 Minuten zugegeben und dann bei $25\text{ }^\circ\text{C}$ während 3 Stunden gerührt. Anschließend wurde der pH durch Zugabe von 20 Gew.-%iger HCl auf 7,0 eingestellt und das Produkt mit Ethanol (92 Gew.-%) in einem Volumenverhältnis Lösung : Ethanol von 1 : 6 ausgefällt. Das Produkt wurde durch Abdekantieren der überstehenden Lösung isoliert und während 24 Stunden bei $50\text{ }^\circ\text{C}$ und 125 mbar getrocknet.

Durch Variation der zugegebenen Menge an Chloressigsäure wurden unterschiedliche Carboxymethylierungsgrade erhalten. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3

Beispiel	Äquivalente Chloressigsäure (bezogen auf Anhydro- glucose)	Molarer Substitutionsgrad (¹ H-NMR)	Ausbeute [%] (Mol isoliertes Produkt/Mol eingesetzte Anhydroglucose)
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	-	nicht derivatisiert	84

Die erreichten Carboxymethylierungsgrade beeinflussten die Löslichkeit des oxidierten Maltodextrins nicht signifikant.

Durch IR-Spektroskopie kann die Carboxymethylierung wegen der niedrigen Substitutionsgrade in diesen Beispielen nicht verfolgt werden. (Keine deutliche Bande bei 1740 cm^{-1} der C=O Valenzschwingung.) Der molare Carboxymethylierungsgrad wurde durch ¹H-NMR-Spektroskopie durch das Verhältnis der Intensität der anomeren Protonen bei 5,6 ppm (carboxymethylierte Anhydroglucosegruppe) zur Intensität des Signals der anomeren Protonen bei 4,8 – 5,8 ppm (Anhydroglucosegruppe ohne Derivatisierung) bestimmt.

Beispiele 17 bis 20

Sulfatierung

200 g in Beispiel 1 erhaltenes C₁-oxidiertes Maltodextrin wurden in 600 ml Wasser gelöst und auf 30 °C erwärmt. SO₃-Trimethylamin-Komplex wurde zugegeben und die Mischung bei 30 °C während 30 Minuten gerührt (die Suspension wandelte sich dabei in eine Lösung um). 40 Gew.-%ige NaOH (1,7 Äquivalente bezogen auf die molare Menge SO₃-Trimethylamin-Komplex, entsprechend 18 – 141 ml je nach Substitutionsgrad) wurde mit einer Rate von 2,8 ml/min zugegeben, und die Lösung wurde bei 30 °C während 2,5 Stunden gerührt. Der pH wurde mit 20 Gew.-%iger HCl auf 10,5 eingestellt. Das Produkt wurde mit 92 Gew.-%igem Ethanol ausgefällt in einem Volumenverhältnis Lösung : Ethanol von 1 : 7 - 1 : 8. Das Produkt

wurde durch Abdekantieren der überstehenden Lösung isoliert und während 24 Stunden bei 50 °C und 125 mbar getrocknet.

Durch Variation der zugebenen Menge an SO₃-Triethylamin-Komplex wurden unterschiedliche Sulfatierungsgrade erhalten. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4

Beispiel	Äquivalente SO ₃ -Reagenz (bezogen auf Anhydroglucose)	Molarer Substitutionsgrad (¹ H-NMR)	Ausbeute [%] (Mol isoliertes Produkt/Mol eingesetzte Anhydroglucose)
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	-	nicht derivatisiert	84

Die steigende Ausbeute des oxidierten sulfatierten Maltodextrins ist durch die abnehmende Löslichkeit des Produkts in Ethanol begründet.

Durch IR-Spektroskopie kann der Sulfatierungsgrad qualitativ verfolgt werden (Zunahme der Banden bei 1260 und 830 cm⁻¹, Valenzschwingungen von SO₄²⁻.) Der molare Sulfatierungsgrad wurde durch ¹³C-NMR-Spektroskopie durch das Verhältnis der Intensität des C₁-Signals bei 96 ppm (sulfatierte Spezies) zur Intensität des C₁-Signals bei 103 ppm (nicht sulfatierte Spezies) bestimmt.

Beispiele 21 bis 24

Phosphatierung

300 g in Beispiel 1 erhaltenes C₁-oxidiertes Maltodextrin, NaH₂PO₄ und Na₂HPO₄ (molares Verhältnis 1 : 1,8) wurden in 1,5 l Wasser gelöst und der pH mit 20 Gew.-%iger HCl auf 3,0 eingestellt. Die Lösung wurde in einem Rotationsverdampfer bei 70 °C und 125 mbar zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde während 16 Stunden bei 50 °C und 125 mbar getrocknet. Dieses Produkt wurde vermahlen und während 4 Stunden bei 750 mbar auf

160 °C erhitzt. Dieses Material wurde erneut vermahlen und in Wasser in einem Gewichtsverhältnis 1 : 4,4 (Feststoff : Wasser) bei 50 °C während 1 Stunde gelöst. Die Lösung wurde auf 25 °C gekühlt und die unlöslichen Rückstände wurden durch Zentrifugieren (5500 Upm während 1 Stunde) abgetrennt.

Die resultierende Lösung wurde zur Entfernung von freiem Orthophosphat durch Membranfiltration mit einer Nanofiltrationsmembran (Nitto-Denko NTR-7410, durchschnittlicher NaCl-Rückhalt 10 %) bei 22 bar und einer Flussrate von 180 – 210 l/Stunde filtriert. Die Entfernung des freien Orthophosphats wurde durch IR-Spektroskopie der Waschfraktionen kontrolliert. Die Lösung des oxidierten phosphatierten Maltodextrins wurde in einem Rotationsverdampfer bei 60 °C und 80 – 250 mbar auf 1 l konzentriert, und dann wurde das Produkt mit Ethanol in einem Volumenverhältnis 1 : 6 (Lösung : Ethanol) ausgefällt. Das Produkt wurde durch Zentrifugation der Suspension (5500 Upm für 1 Stunde) abgetrennt und während 24 Stunden bei 50 °C und 125 mbar getrocknet.

Durch Variation der zugebenen Menge des Gemisches von NaH_2PO_4 und Na_2HPO_4 in einem molaren Verhältnis von 1 : 1,8 wurden unterschiedliche Phosphatierungsgrade erhalten. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 dargestellt.

Der molare Substitutionsgrad wurde durch ICP-OES (Inductively Coupled Plasma-Optical Emission Spectroscopy, Gesamtphosphatgehalt) und Ionenchromatographie gekoppelt mit Leitfähigkeitsmessung (Gehalt an freiem Monophosphat) bestimmt.

Eine qualitative Bestimmung des Gehalts an freiem Monophosphat wurde durch ^{31}P -NMR-Spektroskopie durchgeführt. Polymer-gebundenes Monophosphat erscheint in Form breiter Signale im Bereich von ca. 0 – 2 ppm, während freies Monophosphat einen scharfen Peak bei ca. 0,7 ppm zeigt. Das breite Signal bei –10 ppm kann Oligophosphaten zugeordnet werden.

Tabelle 5

Beispiel	Äquivalente PO ₄ (bezogen auf Anhydro-glucose)	Molarer Substitutionsgrad (ICP)	Freies PO ₄ (ppm)	Freie Oligophosphate*** (ppm)	Ausbeute [%] (Mol isoliertes Produkt/Mol eingesetzte Anhydroglucose)
21	1,85	0,25	80	Nicht bestimmt	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	nicht derivatisiert	-	-	-	84

* Reaktionszeit bei 160 °C/740 mbar 16 Stunden statt 4 Stunden

** Die Maltodextrin/Phosphat-Lösung wurde mit Ethanol ausgefällt statt zur Trockne eingedampft

*** Gehalt durch 31P-NMR bestimmt

Beispiele 25 bis 29

C₂/C₃-Oxidation (zweistufige Synthese)

200 g in Beispiel 1 erhaltenes C1-oxidiertes Maltodextrin wurden in 600 ml Wasser gelöst, und die Lösung wurde auf 50 °C erwärmt. Der pH wurde mit 20 Gew.-%iger HCl auf 8,5 bis 9,0 eingestellt, und 20 g NaOCl (14 bis 16 % aktives Chlor) wurden auf einmal zugegeben. Die restliche Menge NaOCl wurde mit einer Rate von 5,8 ml/min zugegeben, wobei der pH durch Zugabe von 30 Gew.-%iger NaOH konstant bei 8,5 (± 0,5) gehalten wurde. Die Lösung wurde während 1 Stunde bei 50 °C und pH 8,5 (± 0,5) gerührt. Der pH wurde anschließend mit 20 Gew.-%iger HCl auf 7 eingestellt. Das Produkt wurde mit 92 Gew.-%igem Ethanol ausgefällt in einem Volumenverhältnis Lösung : Ethanol von 1 : 6. Das Produkt wurde durch Abdekantieren der überstehenden Lösung isoliert und während 24 Stunden bei 50 °C und 125 mbar getrocknet.

Beispiel 30

C₁/C₂/C₃-Oxidation (einstufige Synthese, in-situ Derivatisierung)

200 g Maltodextrin mit einem Dextroseäquivalent von 12 wurden in 660 ml Wasser gelöst und die Lösung wurde auf 50 °C geheizt. 1,1 g NaBr wurden zugegeben und 135,2 g NaOCl-Lösung (14 bis 16 Gew.-% aktives Chlor) innerhalb von 30 Minuten zudosiert, wobei der pH bei 9,5 (±0,5) durch

Zugabe von 30 Gew.-%iger NaOH konstant gehalten wurde. Die Lösung wurde während 1 Stunde bei 50 °C und pH 9,5 ($\pm 0,5$) gerührt. Der pH wurde anschließend mit 20 Gew.-%iger HCl auf 7 eingestellt. Das Produkt wurde mit 92 Gew.-%igem Ethanol ausgefällt in einem Volumenverhältnis Lösung : Ethanol von 1 : 6. Das Produkt wurde durch Abdekantieren der überstehenden Lösung isoliert und während 24 Stunden bei 50 °C und 125 mbar getrocknet.

Durch Variation der zugebenen Menge an NaOCl (14 – 16 % aktives Chlor) wurden unterschiedliche molare C₂/C₃-Oxidationsgrade erhalten. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6

Beispiel	Äquivalente NaOCl	Molarer Oxidationsgrad (¹³ C-NMR)	Ausbeute [%] (Mol isoliertes Produkt/Mol eingesetzte Anhydroglucose)
25	0,48	0,042	72
26	0,24	0,022	71
27	0,12	0,012	88
28	0,06	nicht nachweisbar	75
29	0,03	nicht nachweisbar	78
30	0,12	0,017	89
1	-	nicht derivatisiert	84

Die Variation der isolierten Ausbeute der erhaltenen Produkte ist klein.

Durch IR-Spektroskopie konnte der Grad der C₂/C₃-Oxidation durch eine Zunahme der Bande bei 1640 cm⁻¹ verfolgt werden (C=O-Valenzschwingung von COO⁻).

Der molare Grad der C₂/C₃-Oxidation wurde durch ¹³C-NMR-Spektroskopie durch das Verhältnis der Intensität des COOH-Signals bei 175 und 176 ppm (oxidiertes C₂ und C₃) zur Intensität des Signals bei 76 – 84 ppm (nicht oxidiertes C₂) ermittelt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 1: Herstellung von Eisenkomplexen

Die Herstellung von Eisenkomplexen aus den erhaltenen oxidierten derivatisierten Maltodextrinen erfolgte jeweils mit 100 g des Maltodextrin-Derivats:

Zu 352 g Eisen(III)-Chloridlösung (12 % Gew./Gew. Fe) wurden unter Rühren (Flügelrührer) bei Raumtemperatur zunächst 100 g des oxidierten derivatisierten Maltodextrins gelöst in 300 ml Wasser und dann 554 g Natriumcarbonatlösung (17.3 % Gew./Gew.) zugegeben.

Danach wurde durch Zugabe von Natronlauge ein pH von 11 eingestellt, die Lösung wurde auf 50 °C erwärmt und 30 Minuten bei 50 °C gehalten. Danach wurde durch Zugabe von Salzsäure auf einen pH von 5 bis 6 angesäuert, die Lösung wurde weitere 30 Minuten bei 50 °C gehalten und danach auf 97 – 98 °C erhitzt und 30 Minuten bei dieser Temperatur gehalten. Nach Abkühlen der Lösung auf Raumtemperatur wurde der pH-Wert durch Zusatz von Natronlauge auf 6 – 7 eingestellt. Die Lösung wurde sodann über einen Sterilfilter filtriert und der Komplex wurde durch Ausfällen mit Ethanol im Verhältnis 1 : 0.85 isoliert und im Vakuum bei 50 °C getrocknet.

Beispiele 31 bis 33Acetylierte Eisenkomplexe

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 wurden die acetylierten Eisenkomplexe 31 bis 33 aus den in Beispielen 5 bis 7 erhaltenen Maltodextrinderivaten erhalten, deren Eigenschaften in der folgenden Tabelle 7 zusammengefasst sind, jeweils verglichen mit einem Standardpräparat, das ebenfalls nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 aus C₁-oxidiertem, aber nicht derivatisiertem Maltodextrin wie in Beispiel 1 erhalten, hergestellt wurde.

Tabelle 7

Parameter	Standard	Beispiel 31 MS = 0,14 (aus Beispiel 7)	Beispiel 32 MS = 0,31 (aus Beispiel 6)	Beispiel 33 MS = 0,61 (aus Beispiel 5)
Fe-Gehalt*	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
Abbaukinetik = 0.5	35	41	46	44

*Werte bezogen auf Trockensubstanz.

Die Verwendung von acetylierten Maltodextrinderivaten mit einem molaren Substitutionsgrad von >0,61 führte zu instabilen Produkten.

Die acetylierten Eisenkomplexe zeigten erhöhte Eisengehalte gegenüber dem Standard und ansteigende Molekulargewichte mit zunehmendem Substitutionsgrad. Die Abbaukinetik bei 50 % zeigte im Vergleich zum Standard ähnliche Werte. Die Fe-Ausbeuten der acetylierten Eisenkomplexe erreichten bis zu 97 %.

Beispiele 34 bis 36

Succinylierte Eisenkomplexe

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 wurden die succinylierten Eisenkomplexe 34 bis 36 aus den in Beispielen 9 bis 11 erhaltenen Maltodextrinderivaten erhalten, deren Eigenschaften in der folgenden Tabelle 8 zusammengefasst sind, jeweils verglichen mit einem Standardpräparat, das ebenfalls nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 aus C₁-oxidiertem, aber nicht derivatisiertem Maltodextrin wie in Beispiel 1 erhalten, hergestellt wurde.

Tabelle 8

Parameter	Standard	Beispiel 34 MS = 0,02 (aus Beispiel 11)	Beispiel 35 MS = 0,03 (aus Beispiel 10)	Beispiel 36 MS = 0,07 (aus Beispiel 9)
Fe-Gehalt*	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
Abbaukinetik $\theta = 0.5$	35	28	32	6

*Werte bezogen auf Trockensubstanz.

Die Verwendung von succinylierten Maltodextrinderivaten mit einem molaren Substitutionsgrad von $>0,07$ führte zu instabilen Produkten.

Die succinylierten Eisenkomplexe zeigten leicht reduzierte Eisengehalte gegenüber dem Standard sowie ansteigende Molekulargewichte mit zunehmendem Substitutionsgrad. Die Abbaukinetik bei 50 % zeigte im Vergleich zum Standard mit einer Ausnahme ähnliche Werte. Die Fe-Ausbeuten der succinylierten Komplexe erreichten bis zu 94 %.

Beispiele 37 bis 38

Carboxymethylierte Eisenkomplexe

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 wurden die carboxymethylierten Eisenkomplexe 37 und 38 aus den in Beispielen 15 und 16 erhaltenen Maltodextrinderivaten erhalten, deren Eigenschaften in der folgenden Tabelle 9 zusammengefasst sind, jeweils verglichen mit einem Standardpräparat, das ebenfalls nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 aus C₁-oxidiertem, aber nicht derivatisiertem Maltodextrin wie in Beispiel 1 erhalten, hergestellt wurde.

Tabelle 9

Parameter	Standard	Beispiel 37 MS < 0,01 (aus Beispiel 16)	Beispiel 38 MS = 0,014 (aus Beispiel 15)
Fe-Gehalt*	27,0	23,3	25,5
Mw	168'000	316'000	404'000
Mn	100'000	148'000	168'000
Abbaukinetik = 0.5	35	36	32

*Werte bezogen auf Trockensubstanz.

Die Verwendung von carboxymethylierten Maltodextrinderivaten mit einem molaren Substitutionsgrad von >0,01 führte zu instabilen Produkten.

Die Eisengehalte der carboxymethylierten Eisenkomplexe zeigten sich leicht reduziert gegenüber dem Standard und die Molekulargewichte stiegen mit zunehmendem Substitutionsgrad an. Die Abbaukinetik bei 50 % zeigte im Vergleich zum Standard nahezu gleiche Werte. Die Fe-Ausbeuten der carboxymethylierten Eisenkomplexe erreichten bis zu 97 %.

Beispiele 39 bis 41

C₂/C₃-oxidierte Eisenkomplexe

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 wurden die C₂/C₃-oxidierten Eisenkomplexe 39 bis 41 aus den in Beispielen 27, 28 und 29 erhaltenen Maltodextrinderivaten erhalten, deren Eigenschaften in der folgenden Tabelle 10 zusammengefasst sind, jeweils verglichen mit einem Standardpräparat, das ebenfalls nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 aus C₁-oxidiertem, aber nicht derivatisiertem Maltodextrin wie in Beispiel 1 erhalten hergestellt wurde.

Tabelle 10

Parameter	Standard	Beispiel 39 MS < 0,01 (aus Beispiel 29)	Beispiel 40 MS < 0,01 (aus Beispiel 28)	Beispiel 41 MS = 0,012 (aus Beispiel 27)
Fe-Gehalt*	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
Abbaukinetik = 0.5	35	33	36	39

*Werte bezogen auf Trockensubstanz.

Die Verwendung von C₂/C₃-oxidierten Maltodextrinderivaten mit einem molaren Substitutionsgrad von >0,01 führte zu instabilen Produkten.

Die Eisengehalte zeigten keine einheitliche Tendenz, die Molekulargewichte stiegen mit zunehmendem Substitutionsgrad an. Die Abbaukinetik bei 50 % zeigte im Vergleich zum Standard nahezu gleiche Werte. Die Fe-Ausbeuten der C₂/C₃-oxidierten Eisenkomplexe erreichten bis zu 95 %.

Beispiele 42 bis 44

Sulfatierte Eisenkomplexe (mehrstufige Synthese)

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 wurden die sulfatierten Eisenkomplexe 42 bis 44 in mehrstufigen Synthesen aus den in Beispielen 18 bis 20 erhaltenen Maltodextrinderivaten erhalten, deren Eigenschaften in der folgenden Tabelle 11 zusammengefasst sind, jeweils verglichen mit einem Standardpräparat, das ebenfalls nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 aus C₁-oxidiertem, aber nicht derivatisiertem Maltodextrin wie in Beispiel 1 erhalten, hergestellt wurde.

Beispiel 45

Sulfatierter Eisenkomplex (einstufige Synthese, in-situ Derivatisierung)

100 g Maltodextrin mit einem Dextroseäquivalent von 12 wurden in 300 ml Wasser gelöst. 0.7 g NaBr wurden zugegeben und 28.7 g NaOCl-Lösung (14 bis 16 Gew.-% aktives Chlor) wurden innerhalb von 30 Minuten zudosiert, wobei der pH bei 9,5 (±0,5) durch Zugabe von 30 Gew.-%iger NaOH

konstant gehalten wurde. Die Lösung wurde anschließend auf 30 °C aufgeheizt, 14.4 g SO₃-Trimethylamin-Komplex zugegeben und 30 min bei 30 °C nachgerührt. Danach wurden 17.6 ml 40 Gew.-%ige NaOH zudosiert und 1 Stunde bei 30 °C nachgerührt.

Nach dem Abkühlen der Lösung auf 20 - 25 °C wurden unter Rühren 352 g Eisen(III)-Chloridlösung (12 % Gew./Gew. Fe) zugegeben und anschließend 554 g Natriumcarbonatlösung (17.3 % Gew./Gew.) zudosiert. Danach wurde durch Zugabe von Natronlauge ein pH von 11 eingestellt, die Lösung wurde auf 50 °C erwärmt und 30 Minuten bei 50 °C gehalten. Danach wurde durch Zugabe von Salzsäure auf einen pH von 5 bis 6 angesäuert, die Lösung wurde weitere 30 Minuten bei 50 °C gehalten und danach auf 97 – 98 °C erhitzt und 30 Minuten bei dieser Temperatur gehalten. Nach Abkühlen der Lösung auf Raumtemperatur wurde der pH-Wert durch Zusatz von Natronlauge auf 6 –7 eingestellt. Die Lösung wurde sodann über einen Sterilfilter filtriert und der Komplex wurde durch Ausfällen mit Ethanol im Verhältnis 1 : 0.85 isoliert und im Vakuum bei 50 °C getrocknet.

Tabelle 11

Parameter	Standard	Beispiel 42 MS = 0,05 (aus Beispiel 20)	Beispiel 43 MS = 0,12 (aus Beispiel 19)	Beispiel 44 MS = 0,27 (aus Beispiel 18)	Beispiel 45 MS = 0,12
Fe-Gehalt*	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
Abbaukinetik = 0,5	35	75	62	67	-

* Werte bezogen auf Trockensubstanz.

Die Verwendung von sulfatierten Maltodextrinderivaten mit einem molaren Substitutionsgrad von >0,27 führte zu instabilen Produkten.

Die Eisengehalte der sulfatierten Eisenkomplexe blieben mit steigendem Substitutionsgrad nahezu konstant. Die Molekulargewichte der mehrstufig synthetisierten Eisenkomplexe stiegen mit zunehmendem Substitutionsgrad an. Die Abbaukinetik bei 50 % zeigte im Vergleich zum Standard erhöhte

Werte. Die Fe-Ausbeuten der sulfatierten Eisenkomplexe erreichten bis zu 100 %.

Patentansprüche:

1. Wasserlöslicher Eisen-Kohlenhydratderivat-Komplex, erhältlich aus einer wässrigen Eisen(III)-Salzlösung und einer wässrigen Lösung des Produktes der Oxidation und anschließenden Derivatisierung von einem oder mehreren Maltodextrinen, wobei die Oxidation mit einer wässrigen Hypochloritlösung bei einem pH-Wert im alkalischen Bereich durchgeführt wird, wobei beim Einsatz von einem Maltodextrin dessen Dextrose-Äquivalent bei 5 bis 20 und beim Einsatz eines Gemisches aus mehreren Maltodextrinen das Dextrose-Äquivalent des Gemisches bei 5 bis 20 und das Dextrose Äquivalent der am Gemisch beteiligten einzelnen Maltodextrine bei 2 bis 40 liegt, und die anschließende Derivatisierung mit einem geeigneten Reagenz erfolgt.
2. Wasserlöslicher Eisen-Kohlenhydrat-Komplex nach Anspruch 1, wobei die durch die Oxidation und Derivatisierung erhaltenen Maltodextrin-Derivate ausgewählt werden aus Estern monobasischer oder mehrbasischer Carbonsäuren, C2/C3-Oxidationsprodukten, Carboxyalkylierungsprodukten, Carbamaten, Ethern, Amiden, Anhydriden und Estern anorganischer Säuren.
3. Komplex nach Anspruch 1 oder 2, wobei die durch Oxidation und Derivatisierung erhaltenen Derivate von Maltodextrin ausgewählt werden aus Carbonsäureestern, gemischten Dicarbonsäureestern, Carboxyalkylierungsprodukten, C₂/C₃-Oxidationsprodukten, Phosphaten und Sulfaten.
4. Verfahren zur Herstellung eines Eisen-Kohlenhydrat-Komplexes nach einem oder mehreren der Ansprüche 1, dadurch gekennzeichnet, dass man ein oder mehrere Maltodextrine in wässriger Lösung bei einem alkalischen pH-Wert mit einer wässrigen Hypochloritlösung oxidiert, die anschließende Derivatisierung mit einem geeigneten Reagenz durchführt und die erhaltene Lösung mit der wässrigen Lösung eines Eisen(III)-Salzes umsetzt, wobei beim Einsatz von einem Maltodextrin dessen Dextrose-Äquivalent bei 5 bis 20 und beim Einsatz eines Gemisches aus mehreren Maltodextrinen das Dextrose-

Äquivalent des Gemisches bei 5 bis 20 und das Dextrose Äquivalent der am Gemisch beteiligten einzelnen Maltodextrine bei 2 bis 40 liegt.

5. Verfahren nach Anspruch 4, wobei die Derivatisierung des oxidierten Maltodextrins durch eines der folgenden Verfahren durchgeführt wird
 - a) Veresterung mit organischen oder anorganischen Säuren oder Derivaten davon
 - b) Oxidation
 - c) Carboxyalkylierung
 - d) Veretherung
 - e) Amidierung
 - f) Carbamatbildung
 - g) Anhydridbildung.
6. Verfahren nach Anspruch 4 oder 5, wobei die Derivatisierung durch eines der folgenden Verfahren durchgeführt wird
 - a) Carboxylierung mit monobasischen Carbonsäuren oder Carbonsäurederivaten
 - b) C₂/C₃-Oxidation
 - c) Carboxylierung mit dibasischen Carbonsäuren oder Carbonsäurederivaten
 - d) Carboxyalkylierung
 - e) Phosphatierung
 - f) Sulfatierung.
7. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 4 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Oxidation des Maltodextrins bzw. der Maltodextrine in Gegenwart von Bromidionen durchgeführt wird.
8. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 4 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass als Eisen(III)-Salz Eisen(III)-Chlorid verwendet wird.
9. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 4 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass oxidiertes, derivatisiertes Maltodextrin und Eisen(III)-Salz zu einer wässrigen Lösung mit einem pH-Wert, der so niedrig ist, dass

keine Hydrolyse des Eisen(III)-Salzes auftritt, gemischt werden, worauf der pH-Wert durch Zusatz von Base auf 5 bis 12 angehoben wird.

10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung 15 Minuten bis zu mehreren Stunden bei einer Temperatur von 15°C bis zum Siedepunkt durchführt.

11. Arzneimittel, enthaltend die wässrige Lösung eines Eisen-Kohlenhydratderivat-Komplexes gemäß Anspruch 1 bis 3, oder erhalten gemäß einem der Ansprüche 4 bis 10.

12. Arzneimittel gemäß Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass es zur parenteralen oder oralen Verabreichung formuliert ist.

13. Verwendung der Eisen-Kohlenhydratderivat-Komplexe von Anspruch 1 bis 3 oder erhalten gemäß einem der Ansprüche 4 bis 10, zur Behandlung oder Prophylaxe von Eisenmangelzuständen.

14. Verwendung der Eisen-Kohlenhydratderivat-Komplexe von Anspruch 1 bis 3 oder erhalten gemäß einem der Ansprüche 4 bis 10, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Prophylaxe von Eisenmangelzuständen.

15. Wasserlöslicher Eisen-Kohlenhydratderivat-Komplex gemäß Anspruch 1 bis 3 für die Behandlung oder Prophylaxe von Eisenmangelzuständen.

CONTIENEN LOS MISMOS

MEMORIA DESCRIPTIVA

10 medicamentos que contienen los mismos y su uso en la profilaxis o la terapia de estados de deficiencia de hierro. Los medicamentos son adecuados en particular para su uso parenteral.

medicamentos que contienen hierro. Para esto es conocido el empleo de complejos de hierro y carbohidrato. Un preparado aplicado con éxito frecuentemente 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 la técnica anterior se describen, para su administración parenteral, también complejos de hierro y dextrano así como complejos a base de pululanos difícilmente obtenibles (WO-02/46241), los cuales se deben producir bajo presión, a altas temperaturas e incluyendo

pasos de hidrogenación. Otros complejos de hierro y carbohidrato son comunes para su administración oral.

El documento WO 2004/037865 de la solicitante expone un preparado de hierro administrado preferiblemente por vía parenteral, el cual se puede esterilizar de manera relativamente sencilla; los preparados administrables por vía parenteral a base de sacarosa o dextrano, conocidos anteriormente, eran estables específicamente sólo a temperaturas hasta de 100°C, con lo cual se dificultaba la esterilización. El preparado tiene una toxicidad reducida e indica un riesgo disminuido de choques anafilácticos peligrosos, inducidos por dextrano. Por la alta estabilidad del complejo, se hace posible una alta dosis de aplicación o una alta velocidad de aplicación. El preparado de hierro se puede producir a base de productos de partida fácilmente obtenibles sin gasto especial. Se exponen en particular complejos solubles en agua de hierro (III) y carbohidrato a base de productos de oxidación de maltodextrinas así como un procedimiento para su producción. Estos complejos de hierro (III) y carbohidrato son obtenibles de una solución acuosa de sal de hierro (III) y de una solución acuosa del producto de oxidación de una o varias maltodextrinas con una solución acuosa de hipoclorito a un valor de pH alcalino por ejemplo de 8 a 12, en donde, con el empleo de una maltodextrina cuyo equivalente de dextrosa se encuentra entre 5 y 20 y con el empleo de una mezcla de varias maltodextrinas, el equivalente de dextrosa de la mezcla se encuentra entre 5 y 20 y el equivalente de

dextrosa de la maltodextrina individual que forma parte de la mezcla se encuentra entre 2 y 40.

T. Nakano et al., *Nahrung/Food* 47 (2002) No. 4, pp. 274-278, describen un procedimiento para la fosforilación de dextrina entre otros, mediante el calentamiento en seco en presencia de fosfato. Se mencionan los
5 grados de fosforilación de la dextrina de 1.07%, 2.42% y 3.2%, los cuales se obtienen en dependencia de la temperatura y la humedad de la dextrina. Se analiza el producto fosforilado obtenido en cuanto a su capacidad de solubilización del fosfato. Se discute la posibilidad de sustituir por dextrina
10 fosforilada el caseinfosfopéptido, como medio reforzado de absorción del fosfato de calcio. En el documento mencionado se mencionan también otras posibilidades de síntesis de dextrinas fosforiladas, en particular secado con una solución que contiene fosfato o fosforilación en seco con ortofosfato bajo calentamiento y vacío.

15 M.Z. Sitohy et al., *Starch/Stärke* 53 (2001), 317-322, describen la fosforilación de almidón mediante el mezclado con una solución de fosfato monosódico y disódico, separación por filtración, secado, pulverización y calentamiento subsiguiente. Se analiza el producto fosforilado en cuanto a su estabilidad en hidrólisis ácida y enzimática, y se propone el uso en la mezcla
20 con poliacrilato y urea en plásticos biológicamente degradables.

El documento US, 4,841,040 describe la producción de dextrinas fosforiladas con un peso molecular de 1,500 a 40,000 daltons y un grado de sustitución de 0.30 a 0.96 y su uso como medio de dispersión para

50

separaciones acuosas por gravedad en suspensión de minerales y pigmentos inorgánicos con alta fracción de cuerpos sólidos, como sustituto de goma arábica en soluciones de engomado y de tinta para la litografía y como aditivo de líquido de perforación. El grado de sustitución está definido entonces por la

5 relación molar de las unidades derivatizadas de anhidroglucosa para la mezcla total de las unidades de anhidroglucosa dentro de una molécula. Este será denominado en lo sucesivo grado molar de sustitución (GMS). Se obtienen las dextrinas fosforiladas por oxidación y despolimerización de almidón por reacción de hipoclorito de sodio en medio alcalino y la

10 fosforilación subsiguiente o previa, por ejemplo con ácido fosfórico, pentacloruro de fósforo, cloruro de fosforilo u ortofosfatos de sodio poliméricos, en particular trimetafosfato de sodio.

El documento CH-544 779 describe un procedimiento para la producción de dextrinas fosforiladas mediante el calentamiento de una mezcla

15 de almidón y una solución de ácido fosfórico a un pH menor a 5 con contenido reducido de oxígeno y luego calentamiento adicional en un segundo paso con un contenido todavía más reducido de oxígeno hasta la condensación del compuesto de fósforo con el producto de almidón, y el enfriamiento subsiguiente con contenido disminuido de oxígeno. El fosfato de dextrina

20 obtenido exhibe una solubilidad muy alta en agua. Se menciona igualmente la posibilidad de uso como pegamento de superficies para papeles y para la producción de pegamentos.

El documento WO 2006/082043 describe en la introducción algunos procedimientos para la producción de fosfatos de almidón, por ejemplo de acuerdo con el procedimiento de Neukom (US 2,884,412) mediante la suspensión en solución acuosa de fosfato alcalino, la filtración, el
5 secado y el envejecimiento artificial a temperaturas alrededor 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 heterogéneamente en un procedimiento de suspensión espesa en benceno con anhídrido fosfórico (Tomasik et al., Starch/Stärke 43
10 (1991), 66-69). El documento propone incluso un procedimiento para la producción de fosfatos de almidón altamente sustituidos, en el cual se disuelve almidón en una mezcla de agentes de fosfatación (en particular sales fosfato o fosfato de urea) y agua así como, si el agente de fosfatación está desprovisto de urea, se disuelve urea, se elimina el agua y se lleva a cabo
15 subsiguientemente una reacción térmica para obtener fosfato de almidón. El fosfato de almidón obtenido tiene un grado de sustitución de grupos fosfato de 0.01 a 2.0, así como un contenido muy reducido de grupos carbamato. Se propone el uso de los fosfatos de almidón obtenidos como aditivo en sistemas de materiales de construcción, minerales o relacionados con dispersiones,
20 como aditivo en la farmacéutica y cosmética, como componente aniónico para complejos de polielectrolitos y también como material portador.

El documento 3,732,207 expone la producción de ésteres de dextrina con anhídridos de ácidos dibásicos orgánicos, en particular anhídrido

succínico o anhídrido maleico, mediante el calentamiento de almidón o dextrina con un contenido de humedad residual de aproximadamente 3% en presencia del anhídrido de ácido orgánico en ambiente ácido. Se obtiene un éster de dextrina con un grado molar de sustitución de 0.02 a 0.04.

- 5 El documento US 4,100,342 describe la producción de ésteres de dextrina mediante la 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 un amina terciaria como catalizador y el uso de los ésteres de dextrina obtenidos como componente biológicamente
- 10 degradables para elevar la acción depuradora de detergentes.

Los documentos WO 2004/064850 y WO 92/04904 exponen sulfatos de dextrina y su uso, ya sea solos o en combinación con un agente bacteriostático, como composición antivírica, en particular el tratamiento de VIH y otras enfermedades sexualmente transmisibles. Los sulfatos de dextrina

15 con un grado de sustitución hasta de 2 grupos sulfato por unidad de glucosa se producen mediante la hidrólisis de almidón y la sulfatación subsiguiente. Con complejo de trimetilamina y dióxido de azufre en medio alcalino acuoso se obtiene principalmente el 2-sulfato, con ácido ciclamínico en dimetilformamida el 6-sulfato y, mediante la acetilación, la sulfatación

20 subsiguiente con complejo de trimetilamina y dióxido de azufre en dimetilformamida y finalmente la eliminación del grupo acetilo con sosa cáustica acuosa, se obtiene el 3-sulfato. Tanto el efecto de los sulfatos de

dextrina contra el VIH como su efecto antilipídico están expuestos igualmente en estos documentos.

Ninguno de los documentos mencionados describe sin embargo la formación de complejos de hierro con los derivados de dextrina obtenidos.

5 La tarea de la presente invención es por consiguiente la provisión de nuevos complejos de hierro y carbohidrato, los cuales sean adecuados para el tratamiento de anemia por deficiencia de hierro.

 Se resuelve la tarea con los complejos de acuerdo con la reivindicación 1. Las modalidades preferidas de los complejos están definidas
10 en las reivindicaciones 2 y 3.

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

 Como producto de partida se usan maltodextrinas de acuerdo con la invención. Estos son productos de partida fácilmente asequibles, los
15 cuales son obtenibles en el comercio.

 Para la producción 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 ya está descrito en el documento WO 2004/037865, cuya exposición se incorpora aquí en su
20 totalidad como referencia.

 Son adecuadas por ejemplo las soluciones de hipocloritos alcalinos, como solución de hipoclorito de sodio. Se pueden emplear soluciones usuales en el comercio. Las concentraciones de soluciones de

hipoclorito se encuentran por ejemplo por lo menos al 13% en peso, preferiblemente en el orden de magnitudes del 14 al 16% en peso, calculado en cada caso como cloro activo. Se emplean las soluciones preferiblemente en una cantidad tal, que se oxidan aproximadamente del 80 al 100%, de
5 preferencia aproximadamente 90% de un grupo aldehído por molécula de maltodextrina. De esta manera se reduce la posibilidad de reducción causada por las fracciones de glucosa de las moléculas de maltodextrina a aproximadamente el 20% o menos, preferiblemente al 10% o menos.

Se lleva a cabo la oxidación en solución alcalina, por ejemplo a
10 valores de pH de 8 a 12, por ejemplo de 9 a 11. Para la oxidación se puede trabajar por ejemplo a temperaturas en el orden de magnitudes de 15 a 40°C, preferiblemente de 20 a 35°C. Los tiempos de reacción se encuentran por ejemplo en el orden de magnitudes de 10 minutos a 4 horas, por ejemplo de 1 a 1.5 horas.

15 Mediante el procedimiento descrito, se mantiene reducido el grado de despolimerización de las maltodextrinas empleadas. Sin emitir una teoría estricta, se supone que la oxidación tiene lugar preponderantemente en el grupo aldehído terminal (o bien grupo hemiacetal) de las moléculas de maltodextrina. Se denomina este paso de síntesis en lo sucesivo a manera de
20 simplificación como "oxidación en C₁", aunque no se pretenda sin embargo una observancia estricta con esta designación.

Es posible también catalizar la reacción de oxidación de las maltodextrinas. Es adecuada para esto la adición de iones bromuro, por

SS

ejemplo en forma de bromuros alcalinos, por ejemplo bromuro de sodio. La cantidad añadida de bromuro no es crítica. Se mantiene reducida en la medida de lo posible, para obtener un producto final (complejo de Fe) fácil de depurar en la medida de lo posible. Son suficientes cantidades catalíticas.

- 5 Como se menciona, la adición de bromuro es en verdad posible, pero no indispensable.

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

La reelaboración y el aislamiento de las maltodextrinas oxidadas
15 se llevan a cabo mediante el ajuste de la solución de reacción a un pH aproximadamente neutro mediante ácidos o reguladores de pH adecuados, como por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfhídrico o ácido acético.

Subsiguientemente, se puede precipitar el producto de reacción oxidado mediante la adición de un solvente adecuado, en el cual será
20 sustancialmente insoluble. Como solvente se puede mencionar por ejemplo el etanol, el cual se emplea preferiblemente en una concentración del 80 al 95% en peso, de manera particularmente preferida del 90 al 94% en peso, en una relación en volumen etanol:solución de reacción de aproximadamente 1:5 a

1:10, preferiblemente de 1:5 a 1:8. Como solventes de precipitación son adecuados además metanol, propanol o acetona. Se separa por filtración y se seca el sedimento subsiguientemente de la manera usual.

Alternativamente, se puede lavar el solvente de reacción por
5 medio de diálisis o filtración o membrana y obtener el producto mediante liofilización o secado por aspersion.

Se puede introducir la maltodextrina oxidada en C₁ sin embargo también sin aislamiento directamente en el siguiente paso de derivatización.

La derivatización subsiguiente de los productos oxidados en C₁
10 obtenidos tiene lugar mediante procedimientos usuales, conocidos por el experto en la técnica, de la derivatización de azúcares, por ejemplo mediante oxidación, esterificación con ácidos o derivados de ácidos inorgánicos u orgánicos, mono- o polifuncionales, carboxialquilación, adición de isocionatos orgánicos, eterización, amidación, formación de anhídros, etc.

15 Se puede llevar a cabo así una esterificación por ejemplo con ácidos o derivados de ácidos orgánicos. Se pueden emplear para la esterificación cualesquiera ácidos carboxílicos o derivados de ácidos carboxílicos reactivos conocidos por el experto en la técnica, preferiblemente cloruros, anhídridos o bromuros de ácido. Se emplean para la esterificación
20 preferiblemente derivados de ácidos carboxílicos de C₁-C₆, de manera particularmente preferida anhídrido de acetato. La esterificación tiene lugar en condiciones usuales de reacción, por ejemplo en solución acuosa o en un solvente adecuado como por ejemplo formamida, dimetilformamida, sulfóxido

- de dimetilo o ácido acético. Se puede llevar a cabo la reacción en solución acuosa, por ejemplo a un pH ligeramente básico de aproximadamente 7.5 a 10, preferiblemente de 8 a 9.5 (se puede ajustar el pH con cualesquiera bases y mantener constante durante la reacción, por ejemplo hidróxidos alcalinos o
- 5 alcalinotérreos, como hidróxido de sodio o potasio, así como carbonatos alcalinos o alcalinotérreos) mediante la adición del derivado reactivo de ácido carboxílico, por ejemplo cloruro de acetilo o anhídrido acético. Mediante el uso de otro solvente, se usan los mismos reactivos y se seleccionan adecuadamente las condiciones de reacción. La reacción puede tener lugar
- 10 en los solventes mencionados a temperatura ambiente, bajo enfriamiento o calentamiento. El tiempo de reacción es por ejemplo de 0.5 a 2 horas, preferiblemente de 0.75 a 1.5 horas. Se lleva a cabo la reelaboración como se describe en el caso de la oxidación en C₁ por precipitación, separación por filtración y secado.
- 15 De la misma manera, se puede realizar también una esterificación con ácidos carboxílicos orgánicos polifuncionales, por ejemplo la producción de ésteres de ácido succínico, de ácido maleico, de ácido fumárico, de ácido glutárico o de ácido adípico, el segundo grupo carboxilo del éster pudiendo estar presente libre o como éster alquílico. Para la producción
- 20 son adecuados los anhídridos, o bien anhídridos, cloruros o bromuros mixtos, u otros derivados reactivos de los ácidos carboxílicos polibásicos, así en particular anhídrido de ácido succínico, anhídrido de ácido maleico, anhídrido de ácido glutárico, anhidro de ácido adípico o cloruro de ácido fumárico. Se

lleva a cabo la reacción y la reelaboración como se describe en el caso de la esterificación. De manera particularmente preferida, la esterificación es con anhídrido de ácido succínico a succinilmaltodextrina.

Asimismo, se pueden hacer reaccionar maltodextrinas oxidadas
5 en C₁ formando derivados de carboxialquilo. Como reactivos son adecuados halogenuros de carboxialquilo conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo ácidos carboxílicos halogenados como ácidos carboxílicos clorados o bromados o bien sus sales de sodio o potasio, por ejemplo ácidos carboxílicos de C₁-C₆ halogenados en cualquier posición, como por ejemplo ácido
10 propiónico α - o β -bromado o de manera particularmente preferida ácido acético clorado o bromado.

Se lleva a cabo la reacción de manera conocida por el experto en la técnica, por ejemplo en solución acuosa o en un solvente adecuado, como por ejemplo formamida, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo o ácido
15 acético. En solución acuosa, se lleva a cabo la solución por ejemplo a un pH básico (pH de 11 a 14, preferiblemente de aproximadamente 12.5 a 14, ajuste con cualesquiera bases, por ejemplo NaOH). Para el uso de otro solvente, se usan los mismos reactivos y se seleccionan adecuadamente las condiciones de reacción. La reacción puede tener lugar en los solventes mencionados a
20 temperatura ambiente, bajo enfriamiento o calentamiento, por ejemplo durante 0.5 a 5 horas, preferiblemente durante aproximadamente 2.5 a 3.5 horas. Se lleva a cabo la reelaboración y el aislamiento como se describe para la esterificación.

La esterificación con derivados reactivos de ácidos inorgánicos, por ejemplo la sulfatación o la fosfatación, tiene lugar asimismo de acuerdo con procedimientos conocidos por el experto en la técnica.

Se lleva a cabo la sulfatación, por ejemplo en solución acuosa o
5 un solvente adecuado, como por ejemplo formamida, dimetilformamida, sulfóxido de metilo o ácido acético o con un reactivo apropiado de sulfatación, por ejemplo complejo de SO_3 -trimetilamina o ácido ciclamínico a temperatura ambiente, bajo enfriamiento o calentamiento, preferiblemente por ejemplo a 30°C durante un tiempo apropiado, por ejemplo de 15 minutos a 2 horas,
10 preferiblemente de aproximadamente 30 minutos. Subsiguientemente para el uso de agua como solvente, se ajusta el pH de la solución de reacción (por ejemplo a un pH de 12-13) y se agita además la solución a temperatura adecuada, por ejemplo a 30°C . Después de acidificar a un pH entre 9.5 y 11, preferiblemente de aproximadamente 10.5, con un ácido o regulador de pH
15 adecuado, como por ejemplo HCl, se lleva a cabo la precipitación y el aislamiento, como se describe para la oxidación en C_1 .

Se lleva a cabo la fosfatación de acuerdo con cualquier procedimiento conocido por los expertos en la técnica. Una posibilidad consiste en disolver dextrina con reactivo de fosfatación en agua y ajustar un
20 valor de pH de 2-6, preferiblemente de aproximadamente 3. Como reactivos de fosfatación son adecuados todos los reactivos conocidos, se emplea preferiblemente una mezcla de fosfato diácido sódico y fosfato ácido disódico en la relación molar 1:0.5-1:2.5, por ejemplo 1:1.8. Se puede precipitar la

solución de reacción por ejemplo con etanol, metanol o acetona y aislar o secar el sedimento, y se evapora la solución de reacción hasta secar, por ejemplo en un evaporador rotativo, y se seca aún más, preferiblemente a temperatura elevada y al vacío. Después de pulverizar, se calienta el producto hasta secar, por ejemplo entre 120 y 180°C, preferiblemente entre 150 y 170°C, preferiblemente al vacío, luego se pulveriza de nuevo y subsiguientemente se disuelve en agua u otro solvente adecuado, preferiblemente a temperatura elevada, por ejemplo de 50°C. Subsiguientemente, se separan los residuos insolubles, por ejemplo por centrifugación o filtración y se depura la solución obtenida para eliminar el ortofosfato libre por filtración con membrana. Se puede llevar a cabo la filtración por espectroscopia de IR o medición de conductividad. Después de que se ha eliminado todo ortofosfato, se concentra la solución en el evaporador rotativo y luego se precipita y aísla, como se describe para la esterificación.

Se pueden obtener derivados oxidados en C₂/C₃ mediante la oxidación conocida por el experto en la técnica de la maltodextrina oxidada en C₁ con un agente de oxidación adecuado, como por ejemplo NaOCl o NaIO₄/NaOCl₂. Se lleva a cabo la oxidación por ejemplo en solución acuosa en un solvente adecuado, tal como dimetilformamida, formamida, sulfóxido de dimetilo o ácido acético, a temperatura ambiente, bajo calentamiento o enfriamiento. Para el uso de agua como solvente, se lleva a cabo la reacción a un pH constante, ligeramente básico, de 7.5 a 9.5, preferiblemente de 8.5 a

9.0, por ejemplo con hipoclorito de sodio a aproximadamente 50°C. Subsiguientemente, se ajusta neutro el pH, por ejemplo mediante la adición de HCl, y subsiguientemente se agita y aísla el producto, como se describe para la esterificación.

- 5 Mediante el uso de diferentes cantidades de los respectivos reactivos para la derivatización, se pueden lograr diferentes grados molares de sustitución. El grado molar de sustitución está definido entonces con la relación molar de las unidades derivatizadas de anhidroglucosa para la cantidad total de las unidades de anhidroglucosa dentro de una molécula.
- 10 Se analizan los productos por espectroscopia de IR. Se puede determinar así cualitativamente si se introdujo el grupo funcional deseado a la maltodextrina. Se puede seguir la introducción del grupo carboxilo, por ejemplo grupo acetilo, grupo succinilo o grupo carboximetilo, mediante el aumento de la banda a 1740 cm^{-1} en el espectro IR (vibración de valencia $\text{C}=\text{O}$ de COOR). Se puede seguir la oxidación en C_2/C_3 llevada a cabo mediante el aumento de la banda a 1640 cm^{-1} ((vibración de valencia $\text{C}=\text{O}$ de COO^-). Se puede conformar la introducción de un grupo sulfato mediante el ascenso de la banda a 1260 y 830 cm^{-1} (vibración de valencia SO_4^{2-}). Se puede confirmar cualitativamente la introducción de un grupo fosfato también
- 15 $\text{C}=\text{O}$ de COOR). Se puede seguir la oxidación en C_2/C_3 llevada a cabo mediante el aumento de la banda a 1640 cm^{-1} ((vibración de valencia $\text{C}=\text{O}$ de COO^-). Se puede conformar la introducción de un grupo sulfato mediante el ascenso de la banda a 1260 y 830 cm^{-1} (vibración de valencia SO_4^{2-}). Se puede confirmar cualitativamente la introducción de un grupo fosfato también
- 20 mediante espectroscopia de ^{31}P -RMN. El monofosfato enlazado al polímero aparece en forma de señales más anchas a aproximadamente 0 a 2 ppm, mientras un monofosfato libre exhibe una señal aguda a aproximadamente 0.7 ppm.

Se lleva a cabo la determinación cualitativa de grado molar de sustitución por espectroscopia de ^1H -RMN o espectroscopia de ^{13}C -RMN, relacionando la intensidad de una señal asignada al grupo funcional introducido a la intensidad de una señal de la maltodextrina, la cual no es
5 afectada por la derivatización. En el caso de la fosfatación, se puede llevar a cabo la determinación cuantitativa del grado molar de sustitución también por ICP-OES (por sus siglas en inglés, plasma inductivamente acoplado – espectroscopia de emisión óptica, contenido total de fosfato) y cromatografía de iones combinada con medición de conductividad (contenido de
10 monofosfato libre).

Para la producción de los complejos de acuerdo con la invención, se hacen reaccionar las maltodextrinas derivatizadas oxidadas obtenidas en solución acuosa con sal de hierro (III). Para esto se pueden aislar las maltodextrinas derivatizadas oxidadas y disolver de nuevo; se
15 pueden usar las soluciones acuosas obtenidas de las maltodextrinas derivatizadas oxidadas sin embargo también directamente para el procesamiento ulterior con soluciones acuosas de hierro (III).

Como sales de hierro (III), se pueden usar sales solubles en agua de ácidos inorgánicos u orgánicos o de mezclas de los mismos, como
20 halogenuros, por ejemplo cloruro y bromuro, o sulfatos. Se usan preferiblemente sales fisiológicamente inocuas. De manera particularmente preferible, se usa una solución acuosa de cloruro de hierro (III).

Se ha demostrado que la presencia de iones cloruro tiene un efecto favorable en la formación de complejos. Se pueden añadir los últimos por ejemplo en forma de cloruros solubles en agua, como cloruros de metal alcalino, por ejemplo cloruro de sodio, cloruro de potasio o cloruro de amonio.

- 5 Se emplea preferiblemente, como se ha mencionado, el hierro (III) en forma de cloruro.

Para la reacción, se puede mezclar por ejemplo la solución acuosa de la maltodextrina oxidada con una solución acuosa de la sal de hierro (III). Se trabaja entonces preferiblemente, de manera que el valor de pH

10 de la mezcla de maltodextrina oxidada y sal de hierro (III) sea, durante la mezcla e inmediatamente después de la misma, en primer lugar notablemente ácida o bien sea tan baja, de tal manera que no se presente alguna hidrólisis de la sal de hierro (III), que sea por ejemplo de 2 o menos, para evitar una precipitación no deseada de hidróxidos de hierro. Para el uso del cloruro de

15 hierro (III) no es indispensable alguna sal ácida, ya que las soluciones acuosas de cloruro de hierro (III) pueden ser en sí suficientemente ácidas. Después de llevar a cabo el mezclado, se puede elevar el valor de pH por ejemplo a valores en el orden de magnitudes iguales o mayores a 5, por ejemplo hasta de 11, 12, 13 ó 14. Se lleva a cabo la elevación del valor de pH

20 preferiblemente de manera lenta o gradual, lo cual se lleva a cabo por ejemplo añadiendo en primer lugar una base débil, por ejemplo hasta un pH de aproximadamente 3; subsiguientemente, se pueden neutralizar aun más entonces con una base más fuerte. Como bases débiles son adecuados por

ejemplo carbonatos y bicarbonatos alcalinos o alcalinotérreos, como carbonato o bicarbonato de sodio y potasio o amoníaco. Bases fuertes son por ejemplo hidróxidos alcalinos o alcalinotérreos, como hidróxido de sodio, potasio, calcio o magnesio.

- 5 Se puede favorecer la reacción mediante calentamiento. Se pueden aplicar por ejemplo temperaturas en el orden de magnitudes de 15°C hasta la temperatura de ebullición. Es preferible aumentar gradualmente la temperatura. Se puede calentar así por ejemplo en primer lugar a aproximadamente 15 y hasta 70°C y aumentar gradualmente hasta la
- 10 ebullición.

Los tiempos de reacción se encuentran por ejemplo en el orden de magnitudes de 15 minutos a varias horas, por ejemplo de 20 minutos a 4 horas, por ejemplo de 25 a 70 minutos, por ejemplo de 30 a 60 minutos.

- Se puede llevar a cabo la reacción en el intervalo débilmente
- 15 ácido, por ejemplo a valores de pH en el orden de magnitudes de 5 a 6. Se ha demostrado sin embargo que se puede elevar convenientemente, aunque no es indispensable, el valor de pH en el curso de la formación de complejos a valores más altos, hasta 11, 12, 13 ó 14. Para concluir la reacción, se puede reducir aún más el valor de pH entonces mediante la adición de ácido, por
- 20 ejemplo en el orden mencionado de magnitudes de 5 a 6. Como ácidos se pueden emplear ácidos inorgánicos u orgánicos o mezclas de los mismos, en particular ácidos halogenhídricos, como cloruro de hidrógeno o bien ácido clorhídrico acuoso.

Como se ha mencionado, se favorece la formación de complejos en general mediante calentamiento. Por ejemplo, se puede trabajar en una modalidad preferida, en el cual se eleva el valor de pH en el curso de la reacción a intervalos superiores a 5 hasta 11 ó 14, en primer lugar a bajas 5 temperaturas en el orden de magnitudes de 15 a 70°C, por ejemplo de 40 a 60°C, por ejemplo aproximadamente 50°C, enseguida de lo cual se calienta, después de una nueva disminución del valor de pH por ejemplo a valores en el orden de magnitudes por lo menos de 5, gradualmente a temperaturas superiores a 50°C y hasta la temperatura de ebullición.

10 Los tiempos de reacción se encuentran en el orden de magnitudes de 15 minutos hasta varias horas y pueden variar en cada caso de acuerdo con la temperatura de reacción. Para la realización del procedimiento con la aplicación en el tiempo intermedio de valores de pH, los cuales se encuentran arriba de 5, se puede trabajar por ejemplo de 15 a 70 15 minutos, por ejemplo del 30 a 60 minutos al valor de pH elevado, por ejemplo a temperaturas hasta de 70°C, enseguida de lo cual se puede llevar a cabo la reacción después de disminuir el valor de pH al intervalo en el orden de magnitudes por lo menos de 5, otros 15 a 70 minutos, por ejemplo de 30 a 60 minutos a temperaturas por ejemplo hasta de 70°C y de ser necesario otros 15 20 a 70 minutos, por ejemplo de 30 a 60 minutos a temperaturas más altas y hasta el punto de ebullición.

Después de realizar la reacción, se puede enfriar la solución obtenida por ejemplo a temperatura ambiente y de ser necesario diluir y de ser

necesario filtrar. Después de enfriar, se puede ajustar el valor de pH mediante la adición de ácido o base al punto neutro o ligeramente debajo, por ejemplo a valores de 5 a 7. Como ácidos o bases, se pueden usar por ejemplo los mencionados anteriormente para la reacción. Se depuran las soluciones
5 obtenidas y se pueden usar directamente para la producción de medicamentos. Es posible también sin embargo aislar los complejos de hierro (III) de la solución, por ejemplo mediante precipitación con alcohol, tal como un alcohol, por ejemplo etanol. Se puede llevar a cabo el aislamiento también mediante secado por aspersión. Se puede llevar a cabo la depuración de
10 manera usual, en particular para la eliminación de sales. Se puede llevar a cabo esto por ejemplo por ósmosis inversa, pudiéndose llevar a cabo tal ósmosis inversa por ejemplo antes del secado por aspersión o antes del uso directo en medicamentos.

Los complejos obtenidos de hierro (III) y carbohidrato tienen por
15 ejemplo un contenido de hierro del 10 al 40% p/p, en particular del 20 al 35% p/p. Son fácilmente solubles en agua. Se pueden producir a partir de las mismas soluciones acuosas neutras por ejemplo con el 1% p/v y hasta el 20% p/v de contenido de hierro. Se pueden esterilizar térmicamente estas soluciones. El peso molecular medio ponderado PM_p de los complejos así
20 obtenidos es por ejemplo de 80 kDa a 800 kDa, preferiblemente de 80 a 650 kDa, de manera particularmente preferible hasta de 350 kDa (determinado por medio de cromatografía de permeación en gel, por ejemplo como describe

Geisser et al. en *Arzneim. Forsch/Drug Res.* 42(II), 12, 1439-1452 (1992), párrafo 2.2.5.).

Como se ha mencionado, se pueden producir soluciones acuosas a partir de los complejos de acuerdo con la invención. Estos son
5 adecuados en particular para su aplicación parenteral. Se pueden aplicar sin embargo también por vía oral o tópica. Se pueden esterilizar a altas temperatura, por ejemplo a 121°C y más, en tiempos cortos de contacto por lo menos de 15 minutos, alcanzando $F_0 \geq 15$. F_0 es en ese caso el tiempo de
tratamiento en minutos a una temperatura variable, el cual corresponde al
10 tiempo de tratamiento en minutos a 121°C, calculado para un microorganismo ideal con un coeficiente de temperatura de la aniquilación microbica de 10. Los preparados conocidos hasta ahora se deben filtrar hasta esterilizar parcialmente a temperatura ambiente y/o parcialmente con agentes de
conservación, como alcohol bencílico o fenol. Tales pasos de trabajo o
15 adiciones no son necesarios de acuerdo con la invención. Es posible envasar las soluciones de los complejos por ejemplo en ampollitas. Por ejemplo, se pueden envasar las soluciones del 1 al 20% en peso, por ejemplo el 5% en peso en envases, como ampollitas o ampollitas pinchables (frascos) por
ejemplo de 2 a 100 ml, por ejemplo hasta 50 ml. Se puede llevar a cabo la
20 producción de las soluciones administrables parenteralmente de manera usual, de ser necesario para el uso conjunto de soluciones parenterales de aditivos o usuales. Se pueden formular las soluciones, de manera que se puedan administrar las mismas por inyección o como infusión, por ejemplo en

solución salina. Para la administración oral o tópica, se formulan preparados con los correspondientes excipientes y materiales oxidables usuales.

Un objeto adicional de la invención lo constituyen por consiguiente los medicamentos, los cuales son adecuados en particular para su administración parenteral, intravenosa, pero también intramuscular, así como para su administración oral y tópica, y se pueden usar en particular para el tratamiento de anemias por deficiencia de hierro. Un objeto adicional de la invención se refiere por consiguiente también al uso de los complejos de derivados de hierro (III) y carbohidrato de acuerdo con la invención para el tratamiento y la profilaxis de anemias por deficiencias de hierro o bien para la producción de medicamentos para el tratamiento en particular parenteral de anemias por deficiencias de hierro. Los medicamentos son adecuados para adecuados para la medicina humana y veterinaria.

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

En comparación con los complejos de hierro y maltodextrina conocidos por el documento WO2004/037865, los complejos de hierro y derivados de maltodextrina de acuerdo con la invención hacen posible un ajuste selectivo y fino del peso molecular sobre un intervalo amplio a pesos moleculares más altos, lo cual no era posible con los complejos conocidos.

La pluralidad de complejos de hierro y derivados de maltodextrina muestra una cinética de degradación casi invariable ($\Theta = 0.5$)

con respecto a los complejos de hierro y maltodextrina conocidos por el documento WO2004/037865.

La mayoría de los ligandos de maltodextrina derivatizados muestran una estabilidad elevada con respecto a una degradación enzimática por la amilasa, en comparación con la maltodextrina no derivatizada, lo cual puede fomentar una degradación retardada y uniforme de los complejos de hierro y derivados de maltodextrina de acuerdo con la invención.

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

EJEMPLOS

15

En la presente descripción y los siguientes ejemplos, se determinan los equivalentes de dextrosa gravimétricamente. Para esto se hace reaccionar las maltodextrinas en solución acuosa con solución de Fehling bajo ebullición. Se lleva a cabo la reacción cuantitativamente, es decir hasta que ya no se presenta una decoloración de la solución de Fehling. Se seca el óxido de cobre (I) precipitado a 105°C hasta alcanzar un peso constante y se determina gravimétricamente. De los valores obtenidos, se calcula el contenido de glucosa (equivalente de dextrosa) como % p/p de la

20

sustancia seca de maltodextrina. Se puede trabajar por ejemplo con las siguientes soluciones: 25 ml de solución I de Fehling, mezclada con 25 ml de solución II de Fehling; 10 ml de solución acuosa de maltodextrina (10% moles/volumen) (solución I de Fehling: 34.6 g de sulfato de cobre (II) disuelto en 500 ml de agua; solución II de Fehling: 173 g de tartrato de potasio-sodio y 50 g de hidróxido de sodio, disueltos en 400 ml de agua).

A continuación se explica con cuáles procedimientos y aparatos se determinaron las respectivas propiedades de los derivados de maltodextrina y complejos de hierro.

10 ^1H -RMN: Bruker Avance-400, 400 MHz, solución en D_2O con referencia a H_2O .

^{13}C -RMN: Bruker Avance-400, 100 MHz, D_2O solución en D_2O con referencia externa ácido trimetilsilil-tetraduteropropionico.

15 ^{31}P -RMN: Bruker Avance-400, 162 MHz, solución en D_2O con referencia externa a H_3PO_4 concentrado.

IR: FT-IR Perkin Elmer 1725x, KBr-Pressling.

ICP-OES: Horiba Jobin Yvon Ultima 2, muestra disuelta en H_2O .

IC: Metrohm 733 IC Separation Center (incl. detector de conductividad), muestra disuelta en H_2O .

20 GPC: bomba de HPLC Waters 515, detector del índice de refracción Waters 2410, muestra disuelta en H_2O , pululano como estándar.

Determinación de PM_p : véase GPC.

Determinación de PM_n : véase GPC.

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. –
5 Forsch./Drug Research 42 (II), 12, 1439-1452 (1992).

Fotómetro espectral Analytik Jena Specord 205, grado de degradación analizado 50% ($\Theta = 0.5$).

Rendimiento de hierro: cantidad de Fe aislada en g/cantidad de Fe introducida en g

10

EJEMPLO 1

Producción de maltodextrina oxidada en C₁

Se disolvieron 250 g de maltodextrina con un equivalente de
15 dextrosa de 12 en 750 ml de agua. Se añadieron 1.4 g de NaBr y se añadieron dosificadamente 78.4 g de solución de NaOCl (del 14 al 16% en peso de cloro activo) en el transcurso de 30 minutos, manteniendo constante el pH a 9.5 (± 0.5) mediante la adición de NaOH al 30% en peso. Se ajustó luego el pH con HCl (20% en peso) a 7.0 y se precipitó el producto mediante
20 la adición de etanol (92% en peso) en una relación en volumen de 1:6 (solución:etanol). Se aisló el producto por decantación de la solución residual y se secó durante 24 horas a 50°C y 125 milibar.

EJEMPLO 2**Producción de maltodextrina oxidada en C₁**

Se disuelven 100 g de maltodextrina (equivalente dextrosa de
5 9.6, determinado gravimétricamente) a 25°C bajo agitación en 300 ml de agua
y se oxida mediante la adición de 30 g de solución de hipoclorito de sodio (del
14 al 16% en peso de cloro activo) a un pH de 10 y se aísla y seca como en el
ejemplo 1.

10

EJEMPLO 3**Producción de maltodextrina oxidada en C₁**

Se disuelve una mezcla de 45 g de maltodextrina (equivalente de
dextrosa de 6.6, determinado gravimétricamente) y 45 g de maltodextrina
15 equivalente de dextrosa de 14.0, determinado gravimétricamente) a 25°C bajo
agitación en 300 ml de agua y se oxida mediante la adición de 25 g de
solución de hipoclorito de sodio (del 14 al 16% en peso de cloruro activo) y 0.6
g de bromuro de sodio a un pH de 10 y se aísla y seca como en el ejemplo 1.

20

EJEMPLOS 4 a 7Acetilación

Se disolvieron 200 g de maltodextrina obtenida en el ejemplo 1
5 (1.23 moles de anhidroglucosa) en 660 ml de agua a 25°C, y se ajustó el pH a
8.5 con NaOH al 30% en peso. Se añadió anhídrido acético a un régimen de
1.7 ml/min. en diferentes cantidades mostradas en el cuadro 1, manteniendo
constante el pH a 8.5 (± 0.5) mediante la adición de NaOH al 30% en peso. Se
agitó la solución durante 1 hora a un pH constante de 8.5 (± 0.5) y se ajustó
10 subsiguientemente a 7.0 con HCl al 20% en peso. Se precipitó el producto con
etanol (92% en peso) en la relación en volumen de 1:6 (solución:etanol). Se
aisló la solución residual por decantación y se secó durante 24 horas a 50°C y
125 milibar.

Mediante la variación de la cantidad del anhídrido acético
15 añadido, se obtuvieron diferentes grados de acetilación. Los resultados están
presentados en el cuadro 1.

CUADRO 1

Ejemplo	Equivalente de Ac ₂ O (en relación con la anhidroglucosa)	Grado molar de sustitución (¹ H-RMN)	Rendimiento [%] (moles de producto aislado/moles de anhidroglucosa empleada)
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

5

10 A causa de la acetilación, se eleva la salubridad del derivado de maltodextrina en etanol, lo cual da por resultado un rendimiento decreciente con grado de sustitución ascendente.

Se determinó el grado de acetilación cualitativamente por espectroscopia de IR y cuantitativamente por espectroscopia de RMN.

15 Por espectroscopia de IR se puede seguir la acetilación mediante el aumento de la banda a 1740 cm⁻¹ (Vibración de valencia de C=O en COOR). Se determinó el grado molar de acetilación por espectroscopia de ¹H-RMN mediante la relación de la intensidad de la señal de CH₃ a 2.0-2.3 ppm (grupo acetilo) a la intensidad de la señal a 3.0-4.5 ppm y 5-6 ppm (7 protones del grupo anhidroglucosa).

20

EJEMPLO 8 a 11Succinilación

Se disolvieron 200 g de maltodextrina oxidada en C₁ obtenida en el ejemplo 1 en 655 ml de agua. Se ajustó a 8.5 el pH con NaOH al 30% en peso, y se añadió anhídrido de ácido succínico por porciones en el transcurso de una hora a 25°C, manteniendo constante a 8.5 (± 0.5) mediante la adición de NaOH al 30% en peso. Subsiguientemente, se ajustó a 7.0 el pH mediante la adición de HCl al 20% en peso y se precipitó el producto con etanol (92% en peso) de una relación en volumen solución:etanol de 1:6. Se aisló el producto por decantación de la solución residual y se secó durante 24 horas a 50°C y 125 mbar.

Mediante la variación de la cantidad añadida de anhídrido de ácido succínico, se obtuvieron diferentes grados de succinilación. Los resultados están presentados en el cuadro 2.

CUADRO 2

5	Ejemplo	Equivalente de anhídrido de ácido succínico (en relación con la anhidroglucosa)	Grado de sustitución molar (¹ H-RMN)	Rendimiento [%] (moles de producto aislado/moles de anhidroglucosa empleada)
	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

La succinilación no afectó significativamente la solubilidad de la maltodextrina oxidada.

Por espectroscopia de IR se puede seguir cualitativamente la succinilación mediante la adición de la banda a 1740 cm⁻¹ (vibración de valencia de C=O en COOR/COOH). Se determinó el grado molar de succinilación por espectroscopia de ¹H-RMN mediante la relación de la intensidad de ambas señales de CH₂ a 2.4-2.7 ppm (grupo succinilo) a la intensidad de la señal a 3.0-4.0 ppm y 5-6 ppm (7 protones del grupo anhidroglucosa).

EJEMPLO 12 a 16Carboximetilación

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 manera que el pH fuera de 13-14. Se añadió ácido cloroacético por porciones en el transcurso de 20 minutos y se agitó luego a 25°C durante 3 horas. Subsiguientemente, se ajustó a 7.0 el pH mediante la adición de HCl al 20% en peso y se precipitó al producto con etanol (92% en peso) en una relación en volumen solución:etanol de 1:6. Se aisló el producto por decantación de la solución residual y se secó durante 24 horas a 50°C y 125 mbar.

Mediante la variación de la cantidad añadida de ácido cloroacético, se obtuvieron diferentes grados de carboximetilación. Los resultados están presentados en el cuadro 3.

CUADRO 3

Ejemplo	Equivalente de ácido cloroacético (en relación con la anhidroglucosa)	Grado molar de sustitución (¹ H-RMN)	Rendimiento [%] (moles de producto aislado/moles de anhidroglucosa empleada)
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

Los grados alcanzados de carboximetilación no afectan significativamente la solubilidad de la maltodextrina oxidada.

Por espectroscopia de IR no se puede seguir la carboximetilación a causa de los bajos grados de sustitución en estos ejemplos. (Ninguna banda visible a 1740 cm⁻¹ de la vibración de valencia de C=O). Se determinó el grado de carboximetilación por espectroscopia de ¹H-RMN mediante la relación de la intensidad de los protones anoméricos a 5.6 ppm (grupo anhidroglucosa carboximetilado) con la intensidad de la señal de los protones anoméricos a 4.8-5.8 ppm (grupo anhidroglucosa sin derivatización).

EJEMPLOS 17 A 20Sulfatación

Se disolvieron en 600 ml de agua 200 g de maltodextrina oxidada en C₁ obtenida en el ejemplo 1 y se calentaron a 30°C. Se añadió complejo de SO₃-trimetilamina y se agitó la mezcla a 30°C durante 30 minutos (la suspensión se transformó entonces en una solución). Se añadió NaOH al 40°C en peso (1.7 equivalentes en relación con la cantidad molar de complejo de SO₃-trimetilamina, correspondiente a 18-141 ml en cada caso de acuerdo con el grado de sustitución) a un régimen de 2.8 ml/min., y se agitó la solución a 30°C durante 2.5 horas. Se ajustó a 10.5 el pH con HCl al 20% en peso. Se precipitó el producto con etanol al 92% en peso en una relación en volumen solución:etanol de 1:7-1:8. Se aisló el producto por decantación de la solución residual y se secó durante 24 horas a 50°C y 125 mbar.

Mediante la variación de la cantidad añadida de complejo de SO₃ trietilamina, se obtuvieron diferentes grados de sulfatación. Los resultados están presentados en el cuadro 4.

CUADRO 4

Ejemplo	Equivalente de reactivo de SO ₃ (en la relación con la anhidroglucosa)	Grado molar de sustitución (¹ H-RMN)	Rendimiento [%] (Moles de producto aislado/moles de anhidroglucosa empleada)
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

El rendimiento ascendente de la maltodextrina sulfatada oxidada queda establecido por la solubilidad decreciente del producto en etanol.

Por espectroscopia de IR se puede seguir cualitativamente el grado de sulfatación (aumento de banda a 1260 y 830 cm⁻¹, vibraciones de valencia de SO₄²⁻). Se determinó el grado de sulfatación molar por espectroscopia de ¹³C-RMN mediante la relación de la intensidad de la señal de C₁ a 96 ppm (especie sulfatada) a la intensidad de la señal C₁ a 103 ppm (especie no sulfatada).

EJEMPLO 21 A 24

Fosfatación

Se disolvieron 1.5 l de agua en 300 g de maltodextrina oxidada en C₁ obtenida en el ejemplo 1, Na₂H₂PO₄ y Na₂HPO₄ (relación molar 1:1.8) y se ajustó a 3.0 en pH con HCl al 20% en peso. Se evaporó la solución en un

evaporador rotativo a 70°C y 125 mbar hasta secar. Se secó el residuo durante 16 horas a 50°C y 125 mbar. Se molió este producto y se calentó durante 4 horas a 750 mbar y se calentó a 160°C. Se molió de nuevo este material y se disolvió en agua en una relación en peso de 1:4.4 (material
5 sólido:agua) a 50°C durante 1 hora. Se enfrió la solución a 25°C y se separaron los residuos insolubles por centrifugación (5500 rpm durante 1 hora).

Se filtró la solución resultante para eliminar el ortofosfato libre por filtración a través de membrana con una membrana de nanofiltración
10 (Nitto-Denko NTR-7410, reserva media de NaCl 10%) a 22 bar y un régimen de flujo de 180-210 l/hora. Se controló la eliminación de ortofosfato libre por espectroscopia de IR de las fracciones de lavado. Se concentró a 1 l la solución de maltodextrina fosfatada oxidada en un evaporador rotativo a 60°C y 80-250 mbar y se precipitó luego el producto con etanol en una relación en
15 volumen de 1:6 (solución:etanol). Se separó el producto por centrifugación de la suspensión (5500 rpm durante 1 hora) y se secó durante 24 horas a 50°C y 125 mbar.

Mé debate la variación de la cantidad añadida de la mezcla de NaH_2PO_4 y Na_2HPO_4 en una relación molar de 1:1.8, se obtuvieron diferentes
20 grados de fosfatación. Los resultados están presentados en el cuadro 5.

Se determinó el grado molar de sustitución por ICP-OES (por sus siglas en inglés, plasma inductivamente acoplado – espectroscopia de emisión

óptica, contenido total de fosfato) y cromatografía de iones combinada con medición de conductividad (contenido de monofosfato libre).

Se llevó a cabo una determinación cualitativa del contenido de monofosfato libre por espectroscopia de ³¹P-RMN. El monofosfato enlazado a polímero aparece en forma de señales anchas en el intervalo de aproximadamente 0-2 ppm, mientras que el monofosfato libre exhibe un pico agudo aproximadamente a 0.7 ppm. Se puede relacionar la señal ancha a -10 ppm al oligofosfato.

10

CUADRO 5

15

Ejemplo	Equivalente de PO ₄ (en relación con la anhidro-glucosa)	Grado molar de sustitución (ICP)	PO ₄ libre (ppm)	Oligofosfatos libres *** (ppm)	Rendimiento [%] (moles de producto aislado/moles de anhidroglucosa empleada)
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

20

* Tiempo de reacción a 160°C/740 mbar durante 16 horas en lugar de 4 horas
** Se precipitó con etanol la solución de maltodextrina/fosfato en lugar de evaporar hasta secar
*** Contenido determinado por ³¹P-RMN

EJEMPLOS 25 A 29**Oxidación en C₂/C₃ (síntesis en dos pasos)**

Se disolvieron 600 ml de agua 200 g de maltodextrina oxidada
5 en C₁ obtenida en el ejemplo 1 y se calentó la solución a 50°C. Se ajustó a 8.5
y hasta 9.0 el pH con HCl al 20% en peso y se añadieron al mismo tiempo 20
g de NaOCl (del 14 al 16% de cloro activo). Se añadió la cantidad restante de
NaOCl a un régimen de 5.8 ml/min, manteniendo constante a 8.5 (± 0.5) el pH
mediante la adición de NaOH al 30% en peso. Se agitó la solución durante 1
10 hora a 50°C y pH de 8.5 (± 0.5). Se ajustó subsiguientemente el pH a 7 con
HCl al 20% en peso. Se precipitó el producto con etanol al 92% en peso en
una relación en volumen solución:etanol de 1:6. Se aisló el producto por
decantación de la solución residual y se secó durante 24 horas a 50°C y 125
mbar.

15

EJEMPLO 30**Oxidación en C₁/C₂/C₃ (síntesis en un paso, derivatización *in situ*)**

Se disolvieron 660 ml de agua 200 g de maltodextrina con un
20 equivalente de dextrosa de 12 y se calentó la solución a 50°C. Se añadieron
1.1 g de NaBr y se añadieron dosificadamente 135.2 g de solución de NaOCl
(del 14 al 16% en peso de cloro activo) en el transcurso de 30 minutos
manteniendo constante el pH a 9.5 (± 0.5) mediante la adición de NaOH al

30% en peso. Se agitó la solución durante 1 hora a 50°C y pH de 9.5 (± 0.5). Se ajustó subsiguientemente el pH a 7 con HCl al 20% en peso. Se precipitó el producto con etanol al 92% en peso en una relación en volumen solución:etanol de 1:6. Se aisló el producto por decantación de la solución residual y se secó durante 24 horas a 50°C y 125 mbar.

Mediante la variación de la cantidad añadida de NaOCl (14-16% de cloro activo), se obtuvieron diferentes grados molares de oxidación en C₂/C₃. Los resultados están mostrados en el cuadro 6.

10

CUADRO 6

15

Ejemplo	Equivalente de NaOCl	Grado molar de oxidación (¹³ C-RMN)	Rendimiento [%] (moles de producto aislado/moles de anhidroglucosa, empleada)
25	0.48	0.042	72
26	0.24	0.022	71
27	0.12	0.012	88
28	0.06	No disponible	75
29	0.03	No disponible	78
30	0.12	0.017	89
1	-	No derivatizado	84

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

Por espectroscopia de IR, se pudo seguir el grado de oxidación en C₂/C₃ mediante un aumento de la banda a 1640 cm⁻¹ (vibración de valencia de C=O de COO⁻).

Se determinó el grado molar de oxidación en C₂/C₃ por espectroscopia de ¹³C-RMN mediante la relación de la intensidad de la señal de COOH a 175 y 176 ppm (C₂ y C₃ oxidado) a la intensidad de la señal a 76-84 ppm (C₂ no oxidado).

5

Especificación general de trabajo 1: producción de complejos de hierro

Se llevó a cabo la producción de complejos de hierro a partir de las maltodextrinas derivatizadas oxidadas obtenidas en cada caso con 100 g del derivado de maltodextrina:

10

A 352 g de solución de cloruro de hierro (III) (12% p/p de Fe) se le añadieron bajo agitación (agitador de espas) a temperatura ambiente en primer lugar 100 g de la maltodextrina derivatizada oxidada disuelta en 300 ml de agua y luego 554 g de solución de carbonato de sodio (17.3% p/p).

15

Después se ajustó a un pH de 11 mediante la adición de sosa cáustica, se calentó la solución a 50°C y se mantuvo durante 30 minutos a 50°C. Después de ello se acidificó a un pH de 5 y hasta 6 mediante la adición de ácido clorhídrico, se mantuvo la solución durante 30 minutos adicionales a 50°C y se calentó después de ello a 97-98°C y se mantuvo durante 30 minutos a esta temperatura. Después de enfriar la solución a temperatura ambiente, se ajustó el valor de pH a 6-7 mediante la adición de sosa cáustica. Se filtró la solución en seguida a través de un filtro estéril y se aisló el

20

complejo por precipitación con etanol en la relación de 1:0.85 y se secó al vacío a 50°C.

EJEMPLOS 31 a 33

5

Complejos acetilados de hierro

10

Después de la especificación general de trabajo 1, se obtuvieron los complejos acetilados de hierro 31 a 33 de los derivados de maltodextrina obtenidos en los ejemplos 5 a 7, cuyas propiedades están resumidas en el siguiente cuadro 7, comparadas en cada caso con un preparado estándar que fue producido igualmente de acuerdo con la especificación general de trabajo 1 a partir de maltodextrina oxidada en C₁, pero no derivatizada, como se obtuvo en el ejemplo 1.

15

CUADRO 7

20

Parámetro	Estándar	Ejemplo 31 GMS = 0.14 (del ejemplo 7)	Ejemplo 32 GMS = 0.31 (del ejemplo 6)	Ejemplo 33 GMS= 0.61 (del ejemplo 5)
Contenido de Fe*	27.0	28.9	29.7	30.6
PM _p	168'000	234'000	349'000	511'000
PM _n	100'000	139'000	163'000	334'000
Cinética de degradación Θ = 0.5	35	41	46	44

* valores relacionados con la sustancia seca

El uso de derivados acetilados de maltodextrina con un grado molar de sustitución >0.61 dio origen a productos inestables.

Los complejos acetilados de hierro exhibieron contenidos elevados de hierro con respecto al estándar y pesos moleculares crecientes con grado de sustitución ascendente. La cinética de degradación al 50% exhibió valores similares en comparación con el estándar. Los rendimientos de Fe de los complejos acetilados de hierro alcanzaron hasta el 97%.

EJEMPLOS 34 A 36

10

Complejos succinilados de hierro

De acuerdo con la especificación general de trabajo 1, se obtuvieron unos complejos succinilados de hierro 34 a 36 de los derivados de maltodextrina obtenidos en los ejemplos 9 a 11, cuyas propiedades están resumidas en el siguiente cuadro 8, comparadas con cada caso con un preparado estándar, el cual se produjo igualmente de acuerdo con la especificación general de trabajo 1 a partir de maltodextrina oxidada en C₁, pero no derivatizada, como se obtuvo en el ejemplo 1.

20

CUADRO 8

Parámetro	Estándar	Ejemplo 34 GMS = 0.02 (del ejemplo 11)	Ejemplo 35 GMS = 0.03 (del ejemplo 10)	Ejemplo 36 GMS= 0.07 (del ejemplo 9)
Contenido de Fe*	27.0	24.3	26.9	24.4
PM _p	168'000	260'000	347'000	773'000
PM _n	100'000	128'000	145'000	188'000
Cinética de degradación Θ = 0.5	35	28	32	6

* valores relacionados con la sustancia seca

5 El uso de derivados succinilados de maltodextrina con un grado
10 molar de sustitución >0.07 dio origen a productos inestables.

Los complejos de hierro succinilados exhibieron contenidos de hierro ligeramente reducidos con respecto al estándar, así como pesos moleculares crecientes con grado de sustitución ascendente. La cinética de degradación al 50% exhibió valores similares en comparación con el estándar
15 con una excepción. Los rendimientos de Fe de los complejos succinilados alcanzaron el 94%.

EJEMPLOS 37 A 38

Complejos carboximetilados de hierro

20 De acuerdo con la especificación general de trabajo 1, se obtuvieron los complejos carboximetilados de hierro 37 y 38 de los derivados de maltodextrina obtenidos en los ejemplos 15 y 16, cuyas propiedades están

resumidas en el siguiente cuadro 9, comparadas con cada caso con un preparado estándar, el cual se produjo igualmente de acuerdo con la especificación general de trabajo 1 a partir de maltodextrina oxidada en C₁, pero no derivatizada, como se obtuvo en el ejemplo 1.

5

CUADRO 9

Parámetro	Estándar	Ejemplo 37 GMS <0.01 (del ejemplo 16)	Ejemplo 38 GMS <0.014 (del ejemplo 15)
Contenido de Fe*	27.0	23.3	25.5
PM _p	168'000	316'000	404'000
PM _n	100'000	148'000	168'000
Cinética de degradación $\Theta = 0.5$	35	36	32

10

El uso de derivados carboximetilados de maltodextrina con un grado molar de sustitución >0.01 dio origen a productos inestables.

15

Los contenidos de hierro de los complejos carboximetilados de hierro resultaron ser ligeramente reducidos con respecto al estándar y los pesos moleculares se elevaron con grado de sustitución ascendente. La cinética de degradación al 50% exhibió valores casi iguales en comparación para el estándar. Los rendimientos de Fe de los complejos carboximetilados de hierro alcanzaron hasta el 97%.

20

EJEMPLOS 39 a 41

Complejos de hierro oxidados en C₂/C₃

De acuerdo con la especificación general de trabajo 1, se
5 obtuvieron los complejos de hierro oxidados en C₂/C₃ 39 a 41 a partir de los
derivados de maltodextrinas obtenidos en los ejemplos 27, 28 y 29, cuyas
propiedades están resumidas en el siguiente cuadro 10, comparadas en cada
caso con un preparado estándar, el cual se produjo de acuerdo con la
especificación general de trabajo 1 a partir de maltodextrina oxidada en C₁,
10 pero no derivatizada, como se obtuvo en el ejemplo 1.

CUADRO 10

15

Parámetro	Estándar	Ejemplo 39 GMS <0.01 (del ejemplo 29)	Ejemplo 40 GMS <0.01 (del ejemplo 28)	Ejemplo 41 GMS <0.012 (del ejemplo 27)
Contenido de Fe*	27.0	22.2	26.1	23.8
PM _p	168'000	275'000	310'000	433'000
PM _n	100'000	138'000	150'000	230'000
Cinética de degradación Θ = 0.5	35	33	36	39

20

El uso de derivados de maltodextrina oxidados en C₂/C₃ con un
grado molar de sustitución >0.01 dio origen a productos inestables.

Los contenidos de hierro no exhibieron alguna tendencia
homogénea, los pesos moleculares se elevaron con grado de sustitución

ascendente. La cinética de degradación al 50% exhibió valores casi iguales en comparación con el estándar. Los rendimientos de Fe de los complejos de hierro oxidados en C₂/C₃ alcanzaron hasta el 95%.

5

EJEMPLOS 42 a 44

Complejos sulfatados de hierro (síntesis en varios pasos)

De acuerdo con la especificación general de trabajo 1, se obtuvieron los complejos sulfatados de hierro 42 a 44 en síntesis de varios
10 pasos a partir de los derivados de maltodextrina obtenidos en los ejemplos 18 a 20, cuyas propiedades están resumidas en el siguiente cuadro 11, comparadas en cada caso con un preparado estándar, el cual se produjo igualmente de acuerdo con la especificación general de trabajo 1 a partir de maltodextrina oxidada en C₁, pero no derivatizada, como se obtuvo en el
15 ejemplo 1.

EJEMPLO 45

Complejo sulfatado de hierro (síntesis en un paso, derivatización *in situ*)

20 Se disolvieron en 300 ml de agua 100 g de maltodextrina con un equivalente de dextrosa de 12, se añadieron 0.7 g de NaBr y se añadieron dosificadamente 28.7 g de solución de NaOCl (del 14 al 16% en peso de cloruro activo) en el transcurso de 30 minutos, manteniendo constante el pH a

9.5 (± 0.5) mediante la adición de NaOH al 30%. Se calentó la solución subsiguientemente a 30°C, se añadió 14.4 g de complejo de SO₃-trimetilamina y se agitó posteriormente durante 30 minutos a 30°C. Después de ello se añadieron dosificadamente 17.6 ml de NaOH al 40% en peso y se agitó

5 posteriormente durante 1 hora a 30°C.

Después de enfriar la solución a 20-25°C, se añadieron bajo agitación 352 g de solución de cloruro de hierro (III) (12% p/p de Fe) y a continuación se añadieron dosificadamente 554 g de solución de carbonato de sodio (17.3% p/p). Después de ello se ajustó un pH de 11 mediante la adición

10 de sosa cáustica, se calentó la solución a 50°C y se mantuvo durante 30 minutos a 50°C. Después de ello se acidificó a un pH de 5 y hasta 6 mediante la adición de ácido clorhídrico, se mantuvo la solución otros 30 minutos a 50°C y se calentó después de ello a 97-98°C y se mantuvo durante 30 minutos a esta temperatura. Después de enfriar la solución a temperatura ambiente, se

15 ajustó el valor de pH a 6-7 mediante la adición de sosa cáustica. Se filtró enseguida la solución a través de un filtro estéril y se aisló el complejo por precipitación con etanol en la relación de 1:0.85 y se secó al vacío a 50°C.

CUADRO 11

5

Parámetro	Estándar	Ejemplo 42 GMS = 0.05 (del ejemplo 20)	Ejemplo 43 GMS = 0.12 (del ejemplo 19)	Ejemplo 44 GMS = 0.27 (Ejemplo 18)	Ejemplo 45 GMS = 0.12
Contenido de Fe*	27.0*	25.3	26.8	26.3	26.3
PM _p	168'000	261'000	278'000	640'000	160'000
PM _n	100'000	142'000	219'000	409'000	106'000
Cinética de degradación Θ = 0.5	35	75	62	67	-

* Valores relacionados con la sustancia seca.

10

El uso de derivados sulfatados de maltodextrina con un grado molar de sustitución >0.27 dio origen a productos inestables.

Los contenidos de hierro de los complejos de hierro sulfatados permanecieron casi constantes con grado de sustitución creciente. Los pasos moleculares de los complejos de hierros sintetizados en varios pasos

15

aumentaron con grado de sustitución ascendente. La cinética de degradación al 50% exhibió valores elevados en comparación con el estándar. Los rendimientos de Fe de los complejos de hierro sulfatados alcanzaron hasta el 100%.

NOVEDAD DE LA INVENCION

REIVINDICACIONES

5 1.- Un complejo soluble en agua de hierro y derivado de
carbohidrato, obtenible a partir de una solución acuosa de sal de hierro (III) y
de una solución acuosa del producto de oxidación y la derivatización
subsiguiente de una o varias maltodextrinas, en donde se lleva a cabo la
oxidación con una solución acuosa de hipoclorito con un valor de pH en el
10 intervalo alcalino, en donde, con el empleo de una maltodextrina cuyo
equivalente de dextrosa se encuentra entre 5 y 20 y con el empleo de una
mezcla de varias maltodextrinas, el equivalente de dextrosa de la mezcla se
encuentra entre 5 y 20 y el equivalente de dextrosa de las maltodextrina
individuales que forman parte de la mezcla se encuentra entre 5 y 40, y se
15 lleva a cabo la derivatización subsiguiente con un reactivo adecuado.

2.- El complejo soluble en agua de hierro y carbohidrato de
conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque los
derivados de maltodextrina obtenidos por oxidación y derivatización se
seleccionan entre ésteres de ácidos carboxílicos monobásicos o polibásicos,
20 productos de oxidación en C₂/C₃, productos de carboxialquilación,
carbamatos, éteres, amidas, anhídridos y ésteres de ácidos inorgánicos.

3.- El complejo de conformidad con la reivindicación 1 ó 2
caracterizada además porque los derivados de maltodextrina obtenidos por

oxidación y derivación se seleccionan entre ésteres de ácidos carboxílicos, ésteres mixtos de ácidos dicarboxílicos, productos de carboxilación, productos de oxidación en C₂/C₃, fosfatos y sulfatos.

5 4.- Un procedimiento para producción de un complejo de hierro y
carbohidrato como el que se reclama en una o varias de las reivindicaciones
1-3, caracterizado porque se oxida una o varias maltodextrinas en solución
acuosa a un valor de pH alcalino con una solución acuosa de hipoclorito, se
lleva a cabo la derivatización subsiguiente con un reactivo adecuado y se
hace reaccionar la solución obtenida de la solución acuosa de una sal de
10 hierro (III), en donde, con el empleo de una maltodextrina cuyo equivalente de
dextrosa se encuentra entre 5 y 20 y con el empleo de una mezcla de varias
maltodextrinas, el equivalente de dextrosa de la mezcla se encuentra entre 5 y
20 y el equivalente de dextrosa de las maltodextrinas individuales que forman
parte de la mezcla se encuentra entre 2 y 40.

15 5.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 4,
caracterizado además porque se lleva a cabo la derivatización de la
maltodextrina oxidada mediante uno de los siguientes procedimientos: a)
esterificación con ácidos orgánicos o inorgánicos o derivados de los mismos,
b) oxidación, c) carboxialquilación, d) eterificación, e) amidación, f) formación
20 de carbonatos, g) formación de anhídridos.

6.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 4 ó 5,
caracterizado además porque se lleva a cabo a derivatización mediante uno
de los siguientes procedimientos: a) carboxilación con ácidos carboxílicos

96

monobásicos o derivados de ácidos carboxílicos, b) oxidación en C_2/C_3 , c) carboxilación con ácidos carboxílicos dibásicos o derivados de ácidos carboxílicos, d) carboxialquilación, e) fosfatación, f) sulfatación.

7.- El procedimiento de conformidad con una o varias de las reivindicaciones 4 a 6, caracterizado además porque se lleva a cabo la oxidación de la maltodextrina o bien de las maltodextrinas en presencia de iones bromuro.

8.- El procedimiento de conformidad con una o varias de las reivindicaciones 4 a 7, caracterizado además porque como sal de hierro (III) se usa carburo de hierro (III).

9.- El procedimiento de conformidad con una o varias de las reivindicaciones 4 a 8, caracterizado además porque se mezcla maltodextrina derivatizada oxidada y sal de hierro (III) formando una solución acuosa con un valor de pH, el cual es tan bajo que no se origina alguna hidrólisis de la sal de hierro (III), enseguida de lo cual se eleva el valor de pH a 5 y hasta 12 mediante la adición de una base.

10.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado además porque se lleva a cabo la reacción durante 15 minutos a varias horas a una temperatura de 15°C hasta el punto de ebullición.

11.- Un medicamento que contiene la solución acuosa de un complejo de hierro y derivado de carbohidrato como el que se reclama en las reivindicaciones 1 a 3, obtenido como se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 4 a 10.

12.- El medicamento de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado además porque está formulado para su administración parenteral u oral.

13.- El uso de complejos de hierro y derivado de carbohidrato como los que se reclaman en las reivindicaciones 1 a 3 u obtenidos como se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 4 a 10, para el tratamiento o la profilaxis de estados de deficiencia de hierro.

14.- El uso de complejos de hierro y derivados de carbohidrato como los que se reclaman en las reivindicaciones 1 a 3 u obtenidos como se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 4 a 10, para la producción de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de estados de deficiencia de hierro.

15.- Un complejo soluble en agua de hierro y derivado de carbohidrato como el que se reclama en las reivindicaciones 1 a 3 para el tratamiento y la profilaxis de estados de deficiencia de hierro.

RESUMEN DE LA INVENCION

Un complejo de hierro y derivado de carbohidrato, soluble en agua, obtenible a partir de la solución acuosa de sal de hierro (III) y una
5 solución acuosa del producto de oxidación y la derivatización subsiguiente de una o varias maltodextrinas con una solución acuosa de hipoclorito a un valor de pH alcalino, en donde, con el empleo de una maltodextrina cuyo equivalente de dextrosa se encuentra entre 5 y 20 y con el empleo de una mezcla de varias maltodextrinas, el equivalente de dextrosa de la mezcla se
10 encuentra entre 5 y 20 y el equivalente de dextrosa de cada maltodextrina individual que forma parte de la mezcla se encuentra entre 2 y 40, y se lleva a cabo la derivatización subsiguiente con un reactivo adecuado, procedimiento para su producción y medicamentos para el tratamiento y la profilaxis de estados de deficiencia de hierro.

15

20

GC/mir*mmf*aom*ouf*gcg*igp

H63696

99

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/056276

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C08B31/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C08B A61K C07H

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/037865 A (VIFOR INT AG [CH]; GEISSER PETER [CH]; PHILIPP ERIK [CH]) 6 May 2004 (2004-05-06) cited in the application claim 1; example 1	1-15
A	WO 2006/111802 A (BIOFER S P A [IT]; SACCHI STEFANIA [IT]; MONTORSI MAURO [IT]; MARCHI E) 26 October 2006 (2006-10-26) page 18, line 22 - page 19, line 4; example 5	1-15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 Juni 2008

Date of mailing of the international search report

18/08/2008

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo/nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Lanz, Sandra

100

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/056276

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004037865 A	06-05-2004	AU 2003278111 A1	13-05-2004
		BR 0315452 A	23-08-2005
		CA 2493806 A1	06-05-2004
		CN 1705682 A	07-12-2005
		DE 10249552 A1	13-05-2004
		EP 1554315 A1	20-07-2005
		JP 2006505638 T	16-02-2006
		KR 20050070014 A	05-07-2005
		MX PA05004300 A	23-11-2005
		RU 2303039 C2	20-07-2007
		TW 265028 B	01-11-2006
		US 2006205691 A1	14-09-2006
		UY 28033 A1	30-06-2004
		ZA 200504174 A	26-04-2006
WO 2006111802 A	26-10-2006	CA 2601646 A1	26-10-2006
		EP 1858930 A1	28-11-2007

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2008/056276

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. C08B31/18		
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) C08B A61K C07H		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 2004/037865 A (VIFOR INT AG [CH]; GEISSER PETER [CH]; PHILIPP ERIK [CH]) 6. Mai 2004 (2004-05-06) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1; Beispiel 1	1-15
A	WO 2006/111802 A (BIOFER S P A [IT]; SACCHI STEFANIA [IT]; MONTORSI MAURO [IT]; MARCHI E) 26. Oktober 2006 (2006-10-26) Seite 18, Zeile 22 - Seite 19, Zeile 4; Beispiel 5	1-15
☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *G* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 25. Juni 2008		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 18/08/2008
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Lanz, Sandra

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/056276

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2004037865 A	06-05-2004	AU 2003278111 A1	13-05-2004
		BR 0315452 A	23-08-2005
		CA 2493806 A1	06-05-2004
		CN 1705682 A	07-12-2005
		DE 10249552 A1	13-05-2004
		EP 1554315 A1	20-07-2005
		JP 2006505638 T	16-02-2006
		KR 20050070014 A	05-07-2005
		MX PA05004300 A	23-11-2005
		RU 2303039 C2	20-07-2007
		TW 265028 B	01-11-2006
		US 2006205691 A1	14-09-2006
		UY 28033 A1	30-06-2004
		ZA 200504174 A	26-04-2006
WO 2006111802 A	26-10-2006	CA 2601646 A1	26-10-2006
		EP 1858930 A1	28-11-2007

104

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 78,654

FECHA : OCTUBRE 19 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-118656-00000-0000

Fecha: 2009-10-22 17:00:30 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 104

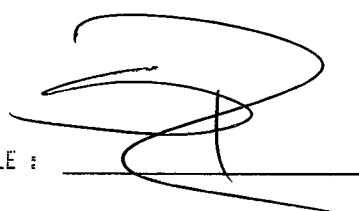
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	130928162	19/10/2009	47,325,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
TOTAL :			\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

010:14904-841-006-7.

105



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ◆ Descripción de la invención
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas

☒
☒
☒
☒
☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas

☐
☐
☐
☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas

☐
☐
☐
☐

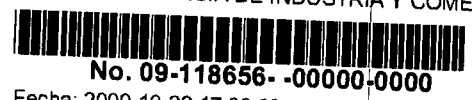
COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Fecha_



No. 09-118656-00000-0000

Fecha: 2009-10-22 17:00:30 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 104

Irre 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia



Bogotá,
2020

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
VIFOR (INTERNACIONAL) AG

REFERENCIA	Radicación No.	9 118656
	Solicitud internacional	PCT/EP2008/056276
	Fecha inicio fase nacional	29/12/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	245

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

Continúa en la página siguiente...



Radicación No.: 9 118656

JESUS FERNEL GARCIA GARCIA
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 08 ENE. 2010
adpall