

**(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: <b>2008.05.21</b>	(73) Titular(es): <b>VIFOR (INTERNATIONAL) AG</b> <b>RECHENSTRASSE 37 9001 ST. GALLEN</b> CH
(30) Prioridade(s): <b>2007.05.29 EP 07109081</b>	
(43) Data de publicação do pedido: <b>2010.02.03</b>	(72) Inventor(es): <b>PETER GEISSER</b> CH <b>STEFAN REIM</b> CH <b>ERIK PHILIPP</b> CH <b>HANS-MARTIN MÜLLER</b> CH <b>FÉLIX FUNK</b> CH
(45) Data e BPI da concessão: <b>2015.08.19</b> <b>202/2015</b>	(74) Mandatário: <b>JOÃO LUÍS PEREIRA GARCIA</b> <b>RUA CASTILHO, 167 2º 1070-050 LISBOA</b> PT

(54) Epígrafe: **COMPLEXOS DE DERIVADOS DE HIDRATOS DE CARBONO-FERRO HIDROSSOLÚVEIS, A SUA PRODUÇÃO E OS MEDICAMENTOS QUE OS CONTÊM**

(57) Resumo:

O COMPLEXO DE DERIVADOS DE HIDRATOS DE CARBONO-FERRO HIDROSSOLÚVEL (I), OBTIDO A PARTIR DE UMA SOLUÇÃO SALINA DE FERRO(III) AQUOSA E DE UMA SOLUÇÃO AQUOSA DO PRODUTO DA OXIDAÇÃO E SUBSEQUENTE DERIVATIZAÇÃO DE UMA OU MAIS MALTODEXTRINAS É NOVO, SENDO A OXIDAÇÃO REALIZADA NUMA SOLUÇÃO AQUOSA DE HIPOCLORITO EM PH ALCALINO; A DERIVATIZAÇÃO É REALIZADA UTILIZANDO UM REAGENTE; E O EQUIVALENTE DE DEXTROSE DA MALTODEXTRINA É DE 5-20 DURANTE A UTILIZAÇÃO DE UMA MALTODEXTRINA, 5-20 DURANTE A UTILIZAÇÃO DE UMA MISTURA DE VÁRIAS MALTODEXTRINAS E 2-40 NO CASO DE UMA MISTURA COMPREENDENDO UMA ÚNICA MALTODEXTRINA. É INCLUÍDA UMA REIVINDICAÇÃO INDEPENDENTE PARA A PREPARAÇÃO DE (I). ATIVIDADE: ANTIANÉMICA. MECANISMO DE AÇÃO: NÃO FORNECIDO.

## RESUMO

### COMPLEXOS DE DERIVADOS DE HIDRATOS DE CARBONO-FERRO HIDROSSOLÚVEIS, A SUA PRODUÇÃO E OS MEDICAMENTOS QUE OS CONTÊM

O complexo de derivados de hidratos de carbono-ferro hidrossolúvel (I), obtido a partir de uma solução salina de ferro(III) aquosa e de uma solução aquosa do produto da oxidação e subsequente derivatização de uma ou mais maltodextrinas é novo, sendo a oxidação realizada numa solução aquosa de hipoclorito em pH alcalino; a derivatização é realizada utilizando um reagente; e o equivalente de dextrose da maltodextrina é de 5-20 durante a utilização de uma maltodextrina, 5-20 durante a utilização de uma mistura de várias maltodextrinas e 2-40 no caso de uma mistura compreendendo uma única maltodextrina. É incluída uma reivindicação independente para a preparação de (I). ATIVIDADE: antianémica. MECANISMO DE AÇÃO: não fornecido.

## DESCRIÇÃO

### COMPLEXOS DE DERIVADOS DE HIDRATOS DE CARBONO-FERRO HIDROSSOLÚVEIS, A SUA PRODUÇÃO E OS MEDICAMENTOS QUE OS CONTÊM

A presente invenção tem por objeto complexos de hidratos de carbono-ferro hidrossolúveis, adequados à terapia de estados de deficiência de ferro, e a sua produção, os medicamentos que os contêm e a sua utilização na profilaxia ou na terapia de estados de deficiência de ferro. Os medicamentos adequam-se em particular à aplicação parenteral.

As anemias devido a uma deficiência de ferro pode ser tratadas em termos terapêuticos ou profiláticos, através da administração de medicamentos contendo ferro. Conhece-se para esse fim a utilização de complexos de hidratos de carbono-ferro. Um preparado aplicado frequentemente com êxito na prática tem por base um complexo de sacarose-hidróxido de ferro(III) (Danielson, Salmonson, Derendorf, Geisser, *Drug Res.*, Vol. 46 : 615 - 621, 1996). No estado da técnica também são descritos, para a administração parenteral, complexos de dextrano-ferro e complexos à base de pululanos difíceis de obter (WO 02/46241), que têm de ser produzidos sob pressão a elevadas temperaturas e incluindo etapas de hidrogenação. Outros complexos de hidratos de carbono-ferro são correntes para a administração oral.

O WO 2004/037865 da autora do pedido revela um preparado de ferro preferencialmente de administração parenteral, que pode ser esterilizado de modo relativamente simples; os preparados de administração parenteral à base de sacarose ou dextrano anteriormente conhecidos eram nomeadamente apenas estáveis a temperaturas de até 100°C, sendo assim de difícil esterilização. O preparado apresenta

uma baixa toxicidade e acarreta um baixo risco de choque anafilático perigoso de indução pelo dextrano. Através da grande estabilidade do complexo, é possível uma grande dose de aplicação ou uma grande velocidade de aplicação. O preparado de ferro pode ser produzido a partir de matérias-primas de obtenção simples sem custos especiais. Revela-se em particular complexos de hidratos de carbono-ferro(III) hidrossolúveis à base dos produtos de oxidação de maltodextrinas, bem como um processo para a sua produção. É possível obter estes complexos de hidratos de carbono-ferro(III) a partir de uma solução salina de ferro(III) aquosa e de uma solução aquosa do produto da oxidação de uma ou mais maltodextrinas com uma solução aquosa de hipoclorito no caso de um valor de pH alcalino de, por exemplo, 8 a 12, em que, no caso da utilização de uma maltodextrina, o seu equivalente de dextrose é de 5 a 20 e, no caso da utilização de uma mistura de várias maltodextrinas, o equivalente de dextrose da mistura é de 5 a 20, e o equivalente de dextrose das diferentes maltodextrinas que fazem parte da mistura é de 2 a 40.

T. Nakano et al., *Nahrung/Food* 47 (2002) N.º 4, pág. 274-278, descreve um processo para a fosforilação, entre outros, de dextrina através de aquecimento seco na presença de fosfato. Refere-se graus de fosforilação da dextrina de 1,07%, 2,42% e 3,2%, que se obtêm em função da temperatura e da humidade da dextrina. Analisa-se o produto fosforilado obtido em termos da sua capacidade de solubilização de fosfato. Discute-se a possibilidade de substituir o fosfopéptido de caseína como meio de reforço da absorção de fosfato de cálcio por dextrina fosforilada. No documento referido, também são referidas outras possibilidades de síntese de dextrinas fosforiladas, em particular secagem com uma solução contendo fosfato ou fosforilação a seco com ortofosfato mediante aquecimento e vácuo.

M.Z. Sitohy et al., *Starch/Stärke* 53 (2001), 317-322

descrevem a fosforilação do amido através de mistura com uma solução de fosfato monossódico e dissódico, separação por filtração, secagem, pulverização e posterior aquecimento. Analisa-se o produto fosforilado em termos da sua estabilidade de hidrólise no caso de hidrólise ácida e enzimática, e propõe-se a utilização na mistura com poliacrilato e ureia em plásticos biodegradáveis.

O US 4,841,040 descreve a produção de dextrinas fosforiladas com um peso molecular de 1.500 a 40.000 Dalton e um grau de substituição de 0,30 a 0,96, e a sua utilização como agentes de dispersão para suspensões espessas aquosas de minerais e de pigmentos inorgânicos com um teor elevado de sólidos, como substituição para goma arábica em soluções de gomagem e de tintas para a litografia e como aditivo de líquido de perfuração. O grau de substituição é neste caso definido pela relação molar das unidades de anidroglicose derivatizadas para com a quantidade total das unidades de anidroglicose dentro de uma molécula. Este é seguidamente designado por grau de substituição molar (MS). Obtém-se as dextrinas fosforiladas através de oxidação e despolimerização do amido, por meio de reação com hipoclorito de sódio em meio alcalino e posterior ou anterior fosforilação, com, por exemplo, ácido fosfórico, pentacloreto de fósforo, cloreto de fosforilo ou ortofosfatos de sódio poliméricos, em particular trimetafosfato de sódio.

O CH-544 779 descreve um processo para a produção de dextrinas fosforiladas, através do aquecimento de uma mistura de amido e de uma solução do ácido fosfórico, no caso de um pH inferior a 5 mediante um baixo teor de oxigénio e, depois, posterior aquecimento numa segunda etapa mediante um teor de oxigénio ainda mais baixo até à condensação do composto de fósforo com o produto de amido e posterior arrefecimento mediante um reduzido teor de oxigénio. O fosfato de dextrina obtido mostra uma

hidrossolubilidade muito elevada. Também é referida a sua possibilidade de utilização como cola de superfície para papel, e para a produção de colas.

O WO 2006/082043 descreve na introdução alguns processos para a produção de fosfatos de amido, por exemplo, de acordo com o processo de Neukom (US 2,884,412}, através de suspensão em solução aquosa de fosfato alcalino, filtração, secagem e têmpera a temperaturas de cerca de 140°C, num processo homogêneo com ácido tetrapolifosfórico na presença de tributilamina em dimetilformamida (Towle et al., *Methods Carbohydr. Chem.* 6, (1972), 408-410) ou de modo heterogêneo num processo de suspensão espessa em benzeno com anidrido do ácido fosfórico (Tomasik et al., *Starch/Stärke* 43 (1991), 66-69). O próprio documento propõe um processo para a produção de fosfatos de amido de elevada substituição, no qual se dissolve amido numa mistura de meio de fosfatação (em particular sais fosfato ou fosfato de ureia) e água, bem como, caso o meio de fosfatação esteja isento de ureia, se dissolve ureia, se remove a água e depois se realiza uma transformação térmica obtendo-se fosfato de amido. O fosfato de amido obtido apresenta um grau de substituição de grupos fosfato de 0,01 a 2,0, bem como um teor muito baixo de grupos carbamato. É proposta a utilização dos fosfatos de amido obtidos como aditivo em sistemas de materiais de construção minerais ou de ligação por dispersão, como aditivo na farmácia e na cosmética, como componente aniónico para complexos de polieletrólitos, e como material de suporte.

O US 3,732,207 revela a produção de ésteres de dextrina com anidridos de ácidos dibásicos orgânicos, em particular anidrido do ácido succínico ou anidrido do ácido maleico, através de aquecimento de amido ou dextrina com um teor de humidade residual de aproximadamente 3%, na presença do anidrido de ácido orgânico em ambiente ácido. Obtém-se um éster de dextrina com um grau de substituição

molar de 0,02 a 0,04.

O US 4,100,342 descreve a produção de ésteres de dextrina, através da transformação de dextrina com anidridos ácidos de ácidos carboxílicos não aromáticos com 2 a 4 unidades de ácido carboxílico em ácido acético, na presença de uma amina terciária como catalisador, e a utilização do éster de dextrina obtido como componentes biodegradáveis para aumentar o efeito de limpeza de detergentes.

O WO 2004/064850 e o WO 92/04904 revelam sulfatos de dextrina e a sua utilização por si só ou em combinação com um meio bacteriostático, como composição antiviral, em particular para o tratamento do VIH e de outras doenças sexualmente transmissíveis. Os sulfatos de dextrina com um grau de substituição de até 2 grupos sulfato por unidade de glicose são produzidos por hidrólise de amido e posterior sulfatação. Com complexo de trimetilamina/trióxido de enxofre em meio alcalino aquoso, obtém-se principalmente o 2-sulfato, com ácido ciclâmico em dimetilformamida o 6-sulfato e, através de acetilação, posterior sulfatação com complexo de trióxido de enxofre/trimetilamina em dimetilformamida e, por fim, remoção do grupo acetilo com lixívia de soda cáustica aquosa, obtém-se o 3-sulfato. O efeito dos sulfatos de dextrina contra o VIH, bem como o seu efeito antilipidémico encontram-se igualmente revelados nestes documentos.

No entanto, nenhum dos documentos referidos descreve a formação de complexos de ferro com os derivados de dextrina obtidos.

Por conseguinte, a invenção tem por objetivo preparar novos complexos de hidratos de carbono-ferro, que sejam adequados ao tratamento de anemia por deficiência de ferro.

Atinge-se o objetivo através dos complexos de acordo com a reivindicação 1. As formas de execução preferidas dos complexos encontram-se definidas nas reivindicações 2 e 3.

Obtém-se os complexos de acordo com a invenção através do processo definido nas reivindicações 4 a 10.

Como produto de partida emprega-se de acordo com a invenção as maltodextrinas. Estas são matérias-primas de fácil obtenção, que se encontram disponíveis no mercado.

Para a produção dos ligandos dos complexos de acordo com a invenção, oxida-se primeiro as maltodextrinas em solução aquosa com solução de hipoclorito. Este processo encontra-se já descrito no WO 2004/037865, a cuja publicação é feita aqui referência na totalidade do seu teor.

Adequam-se, por exemplo, soluções de hipocloritos alcalinos, como a solução de hipoclorito de sódio. É possível empregar soluções comerciais. As concentrações das soluções de hipoclorito são, por exemplo, de pelo menos 13% em peso, preferencialmente na ordem de grandeza de 14 a 16% em peso, calculada respetivamente como cloro ativo. Emprega-se as soluções preferencialmente numa quantidade tal que cerca de 80 a 100%, preferencialmente cerca de 90% de um grupo aldeído sejam oxidados por molécula de maltodextrina. Deste modo, reduz-se o poder redutor resultante dos teores de glicose das moléculas de maltodextrina para cerca de 20% ou menos, preferencialmente 10% ou menos.

A oxidação ocorre em solução alcalina, como, por exemplo, nos valores de pH de 8 a 12, por exemplo, de 9 a 11. Com vista à oxidação, é possível trabalhar, por exemplo, a temperaturas na ordem de grandeza de 15 a 40°C, preferencialmente de 20 a 35°C. Os tempo de reação são, por exemplo, da ordem de grandeza de 10 minutos a 4 horas, por exemplo, de 1 a 1,5 horas.

Através do procedimento descrito, o grau de despolimerização das maltodextrinas empregues é mantido baixo. Sem indicar um teoria vinculativa, parte-se do princípio que a oxidação tem sobretudo lugar no grupo

aldeído terminal (ou no grupo semiacetal) das moléculas de maltodextrina. Esta etapa de síntese é seguidamente designada para fins de simplificação por "oxidação C1", sem se pretender contudo uma ligação a esta designação.

É igualmente possível catalisar a reação de oxidação das maltodextrinas. Adequa-se a este fim a adição de iões brometo, por exemplo, na forma de brometos alcalinos, como, por exemplo, brometo de sódio. A quantidade adicionada de brometo não é crítica. Esta é mantida o mais baixa possível, de modo a obter um produto final de purificação o mais fácil possível (complexo de Fe). São suficientes quantidades catalíticas. Como referido, a adição de brometo é possível, mas não imprescindível.

Além disso também é possível, por exemplo, utilizar o sistema de oxidação ternário conhecido hipoclorito/brometo alcalino/2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo (TEMPO) para a oxidação das maltodextrinas. O procedimento de oxidar maltodextrinas, mediante a catálise de brometos alcalinos ou com o sistema TEMPO ternário, é descrito, por exemplo, por Thaburet et al. em *Carbohydrate Research* 330 (2001) 21 - 29; o procedimento aí descrito pode ser aplicado de acordo com a invenção.

O processamento final e o isolamento das maltodextrinas oxidadas ocorre por ajuste da solução de reação para um pH aproximadamente neutro através de tampões ou ácidos apropriados, como, por exemplo, ácido clorídrico, ácido sulfúrico ou ácido acético.

Em seguida, o produto de reação oxidado pode precipitar-se através da adição de um solvente apropriado, no qual é essencialmente insolúvel. Como solvente entra em linha de conta, por exemplo, o etanol, o qual é preferencialmente empregue numa concentração de 80 a 95% em peso, com particular preferência de 90 a 94% em peso, numa relação de volume de etanol : solução de reação de cerca de 1:5 a 1:10, preferencialmente 1:5 a 1:8. Adequam-se ainda,

como agentes de precipitação, metanol, propanol ou acetona. O precipitado é depois separado por filtração e é seco de modo usual.

Em alternativa, a solução de reação pode ser purificada por diálise ou por filtração de membrana, e o produto pode ser obtido por liofilização ou por absorção de líquido pulverizado.

A maltodextrina C1-oxidada também pode contudo ser empregue sem isolamento logo na etapa de derivatização subsequente.

A posterior derivatização dos produtos C1-oxidados obtidos tem lugar através de processos usuais conhecidos do especialista da derivatização de açúcares, por exemplo, através de oxidação, esterificação com ácidos ou derivados de ácidos monofuncionais ou polifuncionais inorgânicos ou orgânicos, carboxialquilação, adição de isocianatos orgânicos, eterificação, amidação, formação de anidrido, etc.

Assim é possível, por exemplo, ocorrer uma esterificação com ácidos ou derivados de ácidos orgânicos. É possível empregar ácidos carboxílicos ou derivados de ácidos carboxílicos reativos conhecidos do especialista para a esterificação, preferencialmente cloretos de ácidos, anidridos de ácidos ou brometos de ácidos. Preferencialmente, emprega-se derivados do ácido C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-carboxílico para a esterificação, com particular preferência acetanidrido. A esterificação tem lugar sob condições de reação usuais, como, por exemplo, em solução aquosa ou num solvente apropriado, como, por exemplo, formamida, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo ou ácido acético. A reação em solução aquosa pode ser realizada, por exemplo, com um pH ligeiramente alcalino de cerca de 7,5 a 10, preferencialmente 8 a 9,5 (é possível ajustar o pH com bases opcionais e mantê-lo constante durante a reação, por exemplo, hidróxidos alcalinos ou hidróxidos

alcalinoterrosos, tais como hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio, bem como carbonatos alcalinos ou alcalinoterrosos) através da adição do derivado do ácido carboxílico reativo, por exemplo, cloreto de acetilo ou acetanidrido. No caso da utilização de outro solvente, emprega-se os mesmos reagentes e as condições de reação são selecionadas de modo apropriado. A transformação pode ocorrer nos solventes referidos à temperatura ambiente, mediante arrefecimento ou aquecimento. O tempo de reação é, por exemplo, de 0,5 a 2 horas, preferencialmente de 0,75 a 1,5 horas. O processamento final ocorre como descrito no caso da C<sub>1</sub>-oxidação, por meio de precipitação, separação por filtração e secagem.

Deste modo também pode ocorrer uma esterificação com ácidos carboxílicos orgânicos polibásicos, por exemplo, a produção de ésteres do ácido succínico, do ácido maleico, do ácido fumárico, do ácido glutárico ou do ácido adípico, em que o segundo grupo carboxilo do éster se pode encontrar na forma livre ou de éster de alquilo. Para a produção são apropriados os anidridos, anidridos mistos, cloretos mistos ou brometos mistos ou outros derivados reativos dos ácidos carboxílicos polibásicos, assim, em particular, anidrido do ácido succínico, anidrido do ácido maleico, anidrido do ácido glutárico, anidrido do ácido adípico ou dicloreto do ácido fumárico. A transformação e o processamento final ocorrem como descrito no caso da esterificação. É dada particular preferência à esterificação com anidrido do ácido succínico na forma de succinilmaltodextrina.

É igualmente possível transformar as maltodextrinas C<sub>1</sub>-oxidadas em derivados de carboxialquilo. Como reagente adequam-se os halogenetos de carboxialquilo conhecidos do especialista, como, por exemplo, ácidos halogenocarboxílicos, como os ácidos clorocarboxílicos ou bromocarboxílicos ou os seus sais de sódio ou de potássio, por exemplo, ácidos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-carboxílicos halogenados em

posição opcional, como, por exemplo, o ácido  $\alpha$ -bromopropiônico ou  $\beta$ -bromopropiônico ou, com particular preferência, o ácido cloroacético ou bromoacético.

A transformação é realizada de modo conhecido do especialista, como, por exemplo, em solução aquosa ou num solvente apropriado, como, por exemplo, formamida, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo ou ácido acético. Tem lugar em solução aquosa a transformação, por exemplo, no caso de pH alcalino (pH de 11 a 14, preferencialmente cerca de 12,5 a 14, ajuste com bases opcionais, por exemplo, NaOH). No caso da utilização de outro solvente, empregar-se-á os mesmos reagentes e selecionar-se-á de modo adequado as condições de reação. A transformação pode ocorrer nos solventes referidos à temperatura ambiente, mediante arrefecimento ou aquecimento durante, por exemplo, 0,5 a 5 horas, preferencialmente cerca de 2,5 a 3,5 horas. O processamento final e o isolamento ocorrem como descrito no caso da esterificação.

A esterificação com derivados reativos de ácidos inorgânicos, por exemplo, a sulfatação ou a fosfatação, tem igualmente lugar pelo processo conhecido do especialista.

A sulfatação tem por exemplo lugar em solução aquosa ou num solvente apropriado, como, por exemplo, formamida, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo ou ácido acético com um reagente de sulfatação apropriado, por exemplo, complexo de  $\text{SO}_3$ -trimetilamina ou ácido ciclâmico à temperatura ambiente, mediante arrefecimento ou aquecimento, preferencialmente, por exemplo, nos  $30^\circ\text{C}$  durante um período de tempo apropriado, por exemplo, de 15 minutos a 2 horas, preferencialmente cerca de 30 minutos. Em seguida, no caso da utilização de água como solvente, ajusta-se o pH da solução de reação fortemente alcalino (por exemplo, para um pH de 12 - 13) e agita-se a solução durante mais tempo a uma temperatura apropriada, por exemplo, de  $30^\circ\text{C}$ . Após acidulação para um pH de 9,5 a 11,

preferencialmente cerca de 10,5, com um ácido apropriado ou um tampão, como, por exemplo, HCl, ocorre a precipitação e o isolamento como descrito na oxidação C<sub>1</sub>.

A fosfatação é realizada por um processo opcional conhecido dos especialistas. Uma possibilidade consiste em dissolver dextrina com o reagente de fosfatação em água e ajustar um valor de pH de 2 - 6, preferencialmente de cerca de 3. Os reagentes de fosfatação são todos os reagentes conhecidos, empregando-se preferencialmente uma mistura de di-hidrogenofosfato de sódio/hidrogenofosfato dissódico na relação molar de 1 : 0.5 - 1 : 2.5, por exemplo, 1 : 1.8. É possível precipitar a solução de reação, por exemplo, com etanol, metanol ou acetona, e isolar e secar o precipitado, ou a solução de reação é concentrada por evaporação até ao estado seco, por exemplo, num evaporador rotativo e continua a ser seca, preferencialmente a uma temperatura mais elevada e no vácuo. Após moagem, aquece-se o produto a seco, por exemplo, para 120 a 180°C, preferencialmente 150 a 170°C, preferencialmente no vácuo, o mesmo volta a ser depois moído e é em seguida dissolvido em água ou num solvente apropriado, preferencialmente a uma temperatura elevada, por exemplo, de 50°C. Em seguida, separa-se os resíduos insolúveis, através, por exemplo, de centrifugação ou filtração, e purifica-se a solução obtida para a remoção do ortofosfato livre através de filtração de membrana. É possível seguir o estado da filtração por espectroscopia de IV ou por medição da condutibilidade. Depois de removido todo o ortofosfato, a solução é concentrada no evaporador rotativo e é depois precipitada e isolada como descrito na esterificação.

É possível obter os derivados C<sub>2</sub>/C<sub>3</sub>-oxidados através da oxidação conhecida do especialista da maltodextrina C<sub>1</sub>-oxidada, com um oxidante apropriado, como, por exemplo, NaOCl ou NaIO<sub>4</sub>/NaOCl<sub>2</sub>. A oxidação tem lugar, por exemplo, em solução aquosa ou num solvente apropriado, como

dimetilformamida, formamida, sulfóxido de dimetilo ou ácido acético à temperatura ambiente, mediante aquecimento ou arrefecimento. No caso da utilização de água como solvente, a reação tem lugar com um pH constante ligeiramente alcalino de 7,5 a 9,5, preferencialmente 8,5 a 9,0, por exemplo, através de hipoclorito de sódio nos cerca de 50°C. Em seguida, ajusta-se o pH para neutro, através, por exemplo, da adição de HCl, e o produto é depois precipitado e isolado como descrito na esterificação.

Através da utilização de diferentes quantidades dos respetivos reagentes para a derivatização, é possível atingir diferentes graus de substituição molares. Neste caso, o grau de substituição molar é definido pela relação molar das unidades de anidroglicose derivatizadas para com a quantidade total das unidades de anidroglicose dentro de uma molécula.

Os produtos são analisados por espectroscopia de IV. Assim, é possível detetar qualitativamente se o grupo funcional pretendido foi introduzido na maltodextrina. É possível seguir a introdução de um grupo carboxilo, por exemplo, de um grupo acetilo, grupo succinilo ou grupo carboximetilo, através do aumento das bandas nos 1740  $\text{cm}^{-1}$  no espetro de IV (vibração de valência C=O de COOR). É possível seguir a oxidação  $\text{C}_2/\text{C}_3$  ocorrida através do aumento das bandas nos 1640  $\text{cm}^{-1}$  (vibração de valência C=O de COO-). A introdução de um grupo sulfato pode ser confirmada pelo aumento das bandas nos 1260 e 830  $\text{cm}^{-1}$  (vibrações de valência de  $\text{SO}_4^{2-}$ ). Também é possível confirmar qualitativamente a introdução de um grupo fosfato através de espectroscopia  $^{31}\text{P}$ -NMR. O monofosfato de ligação polimérica aparece na forma de sinais mais amplos nos cerca de 0 a 2 ppm, enquanto o monofosfato livre mostra um sinal nítido nos cerca de 0,7 ppm.

É possível realizar a determinação quantitativa do grau de substituição molar através de espectroscopia  $^1\text{H}$ -NMR

ou espectroscopia  $^{13}\text{C}$ -NMR, ao estabelecer a relação da intensidade de um sinal atribuído ao grupo funcional introduzido para com a intensidade de um sinal da maltodextrina, que não é influenciada pela derivatização. No caso da fosfatação, a determinação quantitativa do grau de substituição molar também pode ser realizada por ICP-OES (*Inductively Coupled Plasma-Optical Emission Spectroscopy*, teor total de fosfato) e cromatografia iônica ligada a medição da condutibilidade (teor de monofosfato livre).

Para a produção dos complexos de acordo com a invenção, transforma-se as maltodextrinas derivatizadas oxidadas obtidas em solução aquosa com um sal de ferro(III). Para isso, é possível isolar as maltodextrinas derivatizadas oxidadas e voltar a dissolvê-las; as soluções aquosas obtidas das maltodextrinas derivatizadas oxidadas também podem contudo voltar a ser empregues diretamente no processamento posterior com soluções aquosas de ferro(III).

Como sais de ferro(III) é possível empregar sais hidrossolúveis de ácidos inorgânicos ou orgânicos ou as suas misturas, como halogenetos, por exemplo, cloreto e brometo, ou sulfatos. Preferencialmente emprega-se sais fisiologicamente inócuos. Com particular preferência, utiliza-se uma solução aquosa de cloreto de ferro(III).

Verificou-se que a presença de iões cloreto é favorável à formação de complexos. Estes últimos podem ser adicionados, por exemplo, na forma de cloretos hidrossolúveis, tais como cloretos de metais alcalinos, como, por exemplo, cloreto de sódio, cloreto de potássio ou cloreto de amónio. Preferencialmente, como referido, emprega-se o ferro(III) na forma do cloreto.

Na transformação é possível misturar, por exemplo, a solução aquosa da maltodextrina oxidada com uma solução aquosa do sal de ferro(III). Neste caso, trabalha-se preferencialmente de modo a que o valor de pH da mistura de maltodextrina oxidada e sal de ferro(III) seja primeiro

muito ácido aquando da mistura e logo a seguir à mistura, ou que seja tão baixo que não ocorra hidrólise do sal de ferro(III), como, por exemplo, 2 ou menos, de modo a impedir uma precipitação indesejada de hidróxidos de ferro. No caso da utilização de cloreto de ferro(III), não é geralmente necessária qualquer adição de ácido, dado que as soluções aquosas de cloreto de ferro(III) podem elas próprias ser suficientemente ácidas. Depois de realizada a mistura, é possível aumentar o valor de pH, por exemplo, para valores na ordem de grandeza igual ou superior a 5, como, por exemplo, até 11, 12, 13 ou 14. O aumento do valor de pH ocorre preferencialmente lenta ou gradualmente, o que pode ser conseguido, por exemplo, ao adicionar-se primeiro uma base fraca, por exemplo, até a um pH de aproximadamente 3; sendo possível em seguida neutralizar com uma base mais forte. As bases fracas podem ser, por exemplo, carbonatos alcalinos ou alcalinoterrosos, bicarbonatos alcalinos ou alcalinoterrosos, como carbonato de sódio e carbonato de potássio ou bicarbonato de sódio e bicarbonato de potássio ou amoníaco. As bases fortes são, por exemplo, hidróxidos alcalinos ou alcalinoterrosos, tais como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de cálcio ou hidróxido de magnésio.

A transformação pode ser favorecida por aquecimento. Por exemplo, é possível aplicar temperaturas na ordem de grandeza de 15°C até à temperatura de ebulição. É dada preferência a um aumento gradual da temperatura. Assim, é possível, por exemplo, aquecer primeiro para aproximadamente 15 a 70°C e subir gradualmente até à ebulição.

Os tempos de reação são, por exemplo, da ordem de grandeza de 15 minutos a várias horas, como, por exemplo, 20 minutos a 4 horas, como, por exemplo, 25 a 70 minutos, por exemplo, 30 a 60 minutos.

É possível realizar a transformação na gama fracamente

ácida, como, por exemplo, com valores de pH na ordem de grandeza de 5 a 6. No entanto, verificou-se ser conveniente, se não mesmo necessário, subir o valor de pH no decorrer da formação de complexos para valores mais elevados, até 11, 12, 13 ou 14. Para terminar a reação, é possível baixar mais o valor de pH através da adição de ácido, como, por exemplo, para a ordem de grandeza referida de 5 a 6. Como ácidos, é possível empregar ácidos inorgânicos ou orgânicos ou as suas misturas, em particular halogenetos de hidrogénio, tais como cloreto de hidrogénio ou ácido clorídrico aquoso.

Como referido, a formação de complexos é em geral favorecida por aquecimento. Por exemplo, na forma de execução preferencial, na qual o valor de pH é feito subir no decorrer da transformação para valores superiores a 5 até 11 ou 14, trabalha-se primeiro a baixas temperaturas na ordem de grandeza de 15 a 70°C, por exemplo, 40 a 60°C, por exemplo, aproximadamente 50°C, sendo que, depois de nova redução do valor de pH, por exemplo, para valores na ordem de grandeza de pelo menos 5, se procede a aquecimento gradualmente para temperaturas superiores a 50°C até à temperatura de ebulição.

Os tempos de reação encontram-se na ordem de grandeza de 15 minutos a várias horas e podem variar consoante a temperatura de reação. Na realização do processo com a aplicação intermédia de valores de pH superiores a 5, é possível trabalhar, por exemplo, 15 a 70 minutos, por exemplo, 30 a 60 minutos com um valor aumentado do pH, como, por exemplo, a temperaturas até 70°C, sendo possível realizar a reação, após redução do valor de pH para a ordem de grandeza de pelo menos 5, durante mais 15 a 70 minutos, por exemplo, 30 a 60 minutos a temperaturas de até, por exemplo, 70°C e eventualmente mais 15 a 70 minutos, por exemplo, 30 a 60 minutos a temperaturas mais elevadas até ao ponto de ebulição.

Depois de realizada a transformação, é possível arrefecer a solução obtida, por exemplo, para a temperatura ambiente e diluir eventualmente a mesma e filtra-la eventualmente. Após o arrefecimento, é possível ajustar o valor de pH através da adição de ácido ou base para o ponto neutro ou ligeiramente abaixo deste, como, por exemplo, para valores de 5 a 7. Como ácidos ou bases, é possível empregar, por exemplo, os anteriormente referidos para a transformação. As soluções obtidas são purificadas e podem ser diretamente empregues na produção de medicamentos. No entanto, é igualmente possível isolar os complexos de ferro(III) da solução, como, por exemplo, através de precipitação com um álcool, como um alcanol, como, por exemplo, o etanol. Também é possível realizar o isolamento através de absorção de líquido pulverizado. É possível realizar a purificação de modo usual, em particular para a remoção de sais. Isto pode ser realizado através, por exemplo, de osmose inversa, sendo possível realizar uma osmose inversa deste tipo, por exemplo, antes da absorção de líquido pulverizado ou antes da utilização direta em medicamentos.

Os complexos de hidratos de carbono-ferro(III) obtidos apresentam, por exemplo, um teor de ferro de 10 a 40% peso/peso, em particular de 20 a 35% peso/peso. São de boa hidrossolubilidade. A partir daí é possível produzir soluções aquosas neutras com, por exemplo, 1% peso/vol. até 20% peso/vol. de teor de ferro. É possível termoesterilizar estas soluções. O peso molecular de média ponderada  $M_w$  dos complexos assim obtidos é, por exemplo, de 80 kDa a 800 kDa, preferencialmente de 80 a 650 kDa, com particular preferência até 350 kDa (determinado por cromatografia de permeação em gel, por exemplo, como descrito por Geisser et al. em *Arzneim. Forsch/Drug Res.* 42(II), 12, 1439 - 1452 (1992), parágrafo 2.2.5.).

Como referido, a partir dos complexos de acordo com a

invenção é possível produzir soluções aquosas. Estas adequam-se em particular à aplicação parenteral. No entanto, também podem ser aplicadas por via oral ou tópica. As mesmas podem ser estabilizadas a altas temperaturas, por exemplo, nos 121°C e acima desta temperatura, no caso de tempos de contacto curtos de pelo menos 15 minutos, obtendo-se  $F_0 \geq 15$ .  $F_0$  é neste caso o tempo de tratamento em minutos no caso de uma temperatura variável, que corresponde ao tempo de tratamento em minutos nos 121°C, calculada para um microrganismo ideal com um coeficiente de temperatura da destruição microbiana de 10. Os preparados conhecidos até à data tinham de ser em parte filtrados de modo estéril à temperatura ambiente e/ou em parte misturados com conservantes, como o álcool benzílico ou fenol. Este tipo de etapas de trabalho ou de aditivos não é necessário de acordo com a invenção. É possível deitar as soluções dos complexos, por exemplo, em ampolas. Por exemplo, é possível deitar as soluções de 1 a 20% em peso, como, por exemplo, 5% em peso em recipientes, como ampolas ou frascos para injetáveis (*vials*) de, por exemplo, 2 a 100 mL, como, por exemplo, até 50 mL. É possível produzir as soluções de administração parenteral de modo usual, eventualmente com a utilização ao mesmo tempo de aditivos usuais para soluções parenterais. É possível formular as soluções de modo a que possam ser ministradas como tais através de injeção ou na forma de infusão, por exemplo, em solução de sal de cozinha. Para a administração oral ou tópica, é possível formular preparados com excipientes e substâncias auxiliares usuais correspondentes.

Outro objeto da invenção consiste assim em medicamentos, em particular adequados à administração parenteral, intravenosa mas também intramuscular, bem como à administração oral ou tópica e que podem, em particular, ser empregues no tratamento de anemias por deficiência de ferro. Por conseguinte, outro objeto da invenção é

igualmente relativo à utilização dos complexos de derivados de hidratos de carbono-ferro(III) de acordo com a invenção, com vista ao tratamento e à profilaxia de anemias por deficiência de ferro ou para a produção de medicamentos destinados em particular ao tratamento parenteral de anemias por deficiência de ferro. Os medicamentos adequam-se à utilização na medicina humana e veterinária.

Em conformidade com a invenção, é pela primeira vez possível produzir complexos de ferro de derivados da maltodextrina.

Relativamente aos complexos de maltodextrina-ferro conhecidos do WO 2004/037865, os complexos de derivados de maltodextrina-ferro de acordo com a invenção permitem um ajuste específico e fino do peso molecular através de uma ampla gama até pesos moleculares mais elevados, o que não era possível com os complexos conhecidos.

A maioria dos complexos de derivados de maltodextrina-ferro mostra uma cinética de decomposição praticamente inalterada ( $\theta = 0.5$ ) relativamente aos complexos de maltodextrina-ferro conhecidos do WO 2004/037865.

A maioria dos complexos de maltodextrina derivatizados mostram uma estabilidade aumentada relativamente a uma decomposição enzimática pela amilase em comparação com a maltodextrina não derivatizada, o que pode promover uma decomposição retardada e uniforme dos complexos de derivados de maltodextrina-ferro de acordo com a invenção no organismo.

Os rendimentos de ferro dos derivados de complexos de acordo com a invenção chegam até aos 100% (em particular no caso dos derivados de complexos sulfatados), em comparação com 87 a 93% nos complexos de maltodextrina-ferro conhecidos, o que significa uma vantagem económica para a produção à escala comercial.

#### Exemplos

Na presente descrição e nos exemplos que se seguem,

determina-se os equivalentes de dextrose por gravimetria. Para isso, transforma-se as maltodextrinas em solução aquosa com solução de Fehling sob ebulição. A transformação tem lugar a nível quantitativo, ou seja, até deixar de se verificar descoloração da solução de Fehling. O óxido de cobre (I) precipitado é seco nos 105°C até ao peso constante e é determinado por gravimetria. A partir dos valores obtidos, calcula-se o teor de glicose (equivalente de dextrose) como % peso/peso da substância seca de maltodextrina. É possível, por exemplo, trabalhar com as seguintes soluções: 25 mL de solução de Fehling I, misturada com 25 mL da solução de Fehling II; 10 mL de solução aquosa de maltodextrina (10% mol/vol) (solução de Fehling I: 34,6 g de sulfato de cobre(II) dissolvidos em 500 mL de água; solução de Fehling II: 173 g de tartrato de potássio-sódio e 50 g de hidróxido de sódio dissolvidos em 400 mL de água).

Seguidamente descreve-se quais os processos e equipamentos para determinar as respetivas propriedades dos derivados de maltodextrina e complexos de ferro.

<sup>1</sup>H-NMR: Bruker Avance-400, 400 MHz, solução em D<sub>2</sub>O com referência a H<sub>2</sub>O

<sup>13</sup>C-NMR: Bruker Avance-400, 100 MHz, solução em D<sub>2</sub>O com referência externamente ao ácido trimetilsililtetradeteropropiónico

<sup>31</sup>P-NMR: Bruker Avance-400, 162 MHz, solução em D<sub>2</sub>O com referência externamente a H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> conc.

IV: FT-IR Perkin Elmer 1 725x, compactado de prensagem de KBr

ICP-OES: Horiba Jobin Yvon Ultima 2, amostra dissolvida em H<sub>2</sub>O

IC: Metrohm 733 IC Separation Center (incl. detetor de condutibilidade), amostra dissolvida em H<sub>2</sub>O

GPC: Waters 515 HPLC Pumpe, Waters 2410 Refractive Index Detector, amostra dissolvida em H<sub>2</sub>O, pululano

como padrão

Determinação do  $M_w$ : ver GPC

Determinação do  $M_n$ : ver GPC

Teor de Fe: determinação titrimétrica com EDTA (por exemplo, Jander Jahr, *Massanalyse* 15.<sup>a</sup> edição)

Cinética de decomposição: 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, grau de decomposição analisado 50% ( $\theta = 0,5$ )

Rendimento de ferro: quantidade de Fe isolada em g/quantidade de Fe empregue em g

#### Exemplo 1

##### Produção de maltodextrina C<sub>1</sub>-oxidada

Dissolveu-se 250 g de maltodextrina com um equivalente de dextrose de 12 em 750 mL de água. Adicionou-se 1,4 g de NaBr e doseou-se 78,4 g de solução de NaOCl (14 a 16% em peso de cloro ativo) em 30 minutos, em que se manteve o pH constante nos 9,5 ( $\pm 0,5$ ), através da adição de NaOH a 30% em peso. Depois, ajustou-se o pH com HCl (20% em peso) para 7,0 e o produto foi precipitado através da adição de etanol (92% em peso) numa relação de volume de 1:6 (solução : etanol). Isolou-se o produto através de separação por decantação da solução sobrenadante e secou-se durante 24 horas nos 50°C e 125 mbar.

#### Exemplo 2

##### Produção de maltodextrina C<sub>1</sub>-oxidada

Dissolve-se 100 g de maltodextrina (9,6 equivalentes de dextrose, determinados por gravimetria) nos 25°C mediante agitação em 300 mL de água e oxida-se através da adição de 30 g de solução de hipoclorito de sódio (14 a 16% em peso de cloro ativo) com um pH de 10, e isola-se e seca-se como no Exemplo 1.

Exemplo 3Produção de maltodextrina C<sub>1</sub>-oxidada

Dissolve-se uma mistura de 45 g de maltodextrina (6,6 equivalentes de dextrose, determinados por gravimetria) e 45 g de maltodextrina (14,0 equivalentes de dextrose, determinados por gravimetria) nos 25°C mediante agitação em 300 mL de água, e oxida-se através da adição de 25 g de solução de hipoclorito de sódio (14 a 16% em peso de cloro ativo) e 0,6 g de brometo de sódio com um pH de 10, e isola-se e seca-se como no Exemplo 1.

Exemplos 4 a 7Acetilação

Dissolveu-se 200 g da maltodextrina obtida no Exemplo 1 (1,23 moles de anidroglicose) em 660 mL de água nos 25°C, e ajustou-se o pH com NaOH a 30% em peso para 8,5. Adicionou-se acetanidrido com um débito de 1,7 mL/min em diferentes quantidades mostradas na Tabela 1, em que se manteve o pH constante através da adição de NaOH a 30% em peso nos 8,5 ( $\pm 0,5$ ). Agitou-se a solução durante uma hora com um valor de pH constante de 8,5 ( $\pm 0,5$ ) e ajustou-se depois com HCl a 20% em peso para 7,0. O produto foi precipitado com etanol (92% em peso) na relação de volume de 1:6 (solução : etanol). Isolou-se o produto através de separação por decantação da solução sobrenadante e secou-se durante 24 horas nos 50°C e 1 25 mbar.

Através de variação da quantidade de acetanidrido adicionado, obteve-se diferentes graus de acetilação. Os resultados encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1

Exemplo	Equivalentes Ac <sub>2</sub> O (em relação a anidroglicose)	Grau de substituição molar ( <sup>1</sup> H-NMR)	Rendimento [%] (mol de produto isolado/mol de anidroglicose empregue)
4	1	0,84	24
5	0,67	0,61	65
6	0,33	0,31	69

7	0,16	0,14	74
1	-	não derivatizado	84

Devido à acetilação, aumenta a solubilidade do derivado de maltodextrina em etanol, o que tem por resultado um rendimento decrescente com um grau de substituição crescente.

Determinou-se o grau de acetilação qualitativamente por espectroscopia de IV e quantitativamente por espectroscopia NMR.

Através de espectroscopia de IV, é possível seguir a acetilação através de aumento das bandas nos 1 740  $\text{cm}^{-1}$  (vibração de valência C=O do COOR). Determinou-se o grau de acetilação molar através de espectroscopia  $^1\text{H-NMR}$  por meio da relação da intensidade do sinal  $\text{CH}_3$  nos 2,0 - 2,3 ppm (grupo acetilo) em relação à intensidade do sinal nos 3,0 - 4,5 ppm e 5 - 6 ppm (7 prótons do grupo de anidroglicose).

Exemplos 8 a 11

#### Succinilação

Dissolveu-se 200 g da maltodextrina  $\text{C}_1$ -oxidada obtida no Exemplo 1 em 655 mL de água. Ajustou-se o pH com NaOH a 30% em peso para 8,5, e adicionou-se anidrido do ácido succínico por porções numa hora nos 25°C, tendo-se mantido o pH constante através da adição de NaOH a 30% em peso nos 8,5 ( $\pm 0,5$ ). Em seguida, ajustou-se o pH através da adição de HCl a 20% em peso para 7,0 e o produto precipitou-se com etanol (92% em peso) numa relação de volume de solução : etanol de 1 : 6. Isolou-se o produto através de separação por decantação da solução sobrenadante e secou-se durante 24 horas nos 50°C e 125 mbar.

Através de variação da quantidade adicionada de anidrido do ácido succínico, obteve-se diferentes graus de succinilação. Os resultados encontram-se apresentados na Tabela 2.

Tabela 2

Ex.	Equivalentes anidrido do ácido succínico (em relação a anidroglicose)	Grau de substituição molar [ <sup>1</sup> H-NMR)	Rendimento [%] (mol de produto isolado/mol de anidroglicose empregue)
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	-	não derivatizado	84

A succinilação não influencia de modo significativo a solubilidade da maltodextrina oxidada.

Através de espectroscopia de IV, é possível seguir em termos qualitativos a succinilação através de aumento das bandas nos 1740 cm<sup>-1</sup> (vibração de valência C=O de COOR/COOH). Determinou-se o grau de succinilação molar através de espectroscopia <sup>1</sup>H-NMR, por meio da relação da intensidade dos dois sinais CH<sub>2</sub> nos 2,4 - 2,7 ppm (grupo succinilo) para com a intensidade do sinal nos 3,0 - 4,5 ppm e 5 - 6 ppm (7 prótons do grupo de anidroglicose).

#### Exemplos 12 a 16

#### Carboximetilação

Dissolveu-se 200 g da maltodextrina C<sub>1</sub>-oxidada obtida no Exemplo 1 em 660 mL de água. Adicionou-se 118 g de NaOH sólido, passando o pH a ser de 13-14. Adicionou-se ácido cloroacético por porções em 20 minutos e depois nos 25°C durante 3 horas. Em seguida, ajustou-se o pH através da adição de HCl a 20% em peso para 7,0 e precipitou-se o produto com etanol (92% em peso) numa relação de volume de solução : etanol de 1 : 6. Isolou-se o produto por separação por decantação da solução sobrenadante e secou-se durante 24 horas nos 50°C e 125 mbar.

Através de variação da quantidade adicionada de ácido cloroacético, obteve-se diferentes graus de carboximetilação. Os resultados encontram-se apresentados na Tabela 3.

Tabela 3

Exemplo	Equivalentes ácido cloroacético (em relação a anidroglicose)	Grau de substituição molar ( $^1\text{H-NMR}$ )	Rendimento [%] [mol de produto isolado/mol de anidroglicose empregue]
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	-	não derivatizado	84

Os graus de carboximetilação obtidos não influenciam significativamente a solubilidade da maltodextrina oxidada.

Através de espectroscopia de IV, não é possível seguir a carboximetilação devido aos baixos graus de substituição nestes exemplos. (sem bandas nítidas nos  $1740\text{ cm}^{-1}$  da vibração da valência C=O). Determinou-se o grau de carboximetilação molar por meio de espectroscopia  $^1\text{H-NMR}$  através da relação da intensidade dos prótons anoméricos nos 5,6 ppm (grupo de anidroglicose carboximetilado) para com a intensidade do sinal dos prótons anoméricos nos 4,8 - 5,8 ppm (grupo de anidroglicose sem derivatização).

Exemplos 17 a 20

#### Sulfatação

Dissolveu-se 200 g da maltodextrina C<sub>1</sub>-oxidada obtida no Exemplo 1 em 600 mL de água e aqueceu-se para os 30°C. Adicionou-se complexo de SO<sub>3</sub>-trimetilamina e agitou-se a mistura nos 30°C durante 30 minutos (a suspensão transformou-se neste caso numa solução). NaOH a 40% em peso (1.7 equivalentes em relação à quantidade molar de complexo de SO<sub>3</sub>-trimetilamina, correspondendo a 18 - 141 mL consoante o grau de substituição) foi adicionado com um débito de 2,8 mL/min, e agitou-se a solução nos 30°C durante 2,5 horas. Ajustou-se o pH com HCl a 20% em peso para 10,5. O produto precipitou-se com etanol a 92% em peso, numa relação de volume de solução : etanol de 1 : 7 -

1 : 8. Isolou-se o produto por separação por decantação da solução sobrenadante e secou-se durante 24 horas nos 50°C e 1 25 mbar.

Através de variação da quantidade adicionada de complexo de SO<sub>3</sub>-triethylamina, obteve-se diferentes graus de sulfatação. Os resultados encontram-se representados na Tabela 4.

Tabela 4

Exemplo	Equivalentes de reagente SO <sub>3</sub> (em relação a anidroglicose)	Grau de substituição molar ( <sup>1</sup> H-NMR)	Rendimento [%] (mol de produto isolado/mol de anidroglicose empregue)
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	-	não derivatizado	84

O rendimento crescente da maltodextrina sulfatada oxidada deve-se à redução da solubilidade do produto em etanol.

Através de espectroscopia de IV, é possível seguir em termos qualitativos o grau de sulfatação (aumento das bandas nos 1260 e 830 cm<sup>-1</sup>, vibrações de valência de SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>.) Determinou-se o grau de sulfatação molar por meio de espectroscopia <sup>13</sup>C-NMR, através da relação da intensidade do sinal C<sub>1</sub> nos 96 ppm (espécies sulfatadas) para com a intensidade do sinal C<sub>1</sub> nos 103 ppm (espécies não sulfatadas).

#### Exemplos 21 a 24

##### Fosfatação

Dissolveu-se 300 g da maltodextrina C<sub>1</sub>-oxidada obtida no Exemplo 1, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> e Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (relação molar de 1 : 1,8) em 7,5 L de água e ajustou-se o pH com HCl a 20% em peso para 3,0. A solução foi concentrada por evaporação num evaporador rotativo nos 70°C e 125 mbar até ao estado seco. Secou-se o resíduo durante 16 horas nos 50°C e 125 mbar.

Este produto foi moído e foi aquecido durante 4 horas nos 750 mbar para os 160°C. Este material voltou a ser moído e dissolvido em água numa relação de peso de 1 : 4,4 (sólido : água) nos 50°C durante 1 hora. A solução foi arrefecida para os 25°C e os resíduos insolúveis foram separados por centrifugação (5500 rpm durante 1 hora).

A solução resultante foi, para remoção do ortofosfato livre, filtrada através de filtração de membrana com uma membrana de nanofiltração (Nitro-Denko NTR-7410, retenção média de NaCl 10%) nos 22 bar e um débito de 180 - 210 L/hora. Controlou-se a remoção do ortofosfato livre por meio de espectroscopia de IV das frações de lavagem. A solução da maltodextrina fosfatada oxidada foi concentrada num evaporador rotativo nos 60°C e 80 - 250 mbar para 1 L, e o produto foi depois precipitado com etanol numa relação de volume de 1 : 6 (solução : etanol). O produto foi separado por centrifugação da suspensão (5500 rpm durante 1 hora) e foi seco durante 24 horas nos 50°C e 125 mbar.

Através de variação da quantidade adicionada da mistura de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  e  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  numa relação molar de 1 : 1,8, obteve-se diferentes graus de fosfatação. Os resultados encontram-se apresentados na Tabela 5.

O grau de substituição molar foi acoplado por ICP-OES (*Inductively Coupled Plasma-Optical Emission Spectroscopy*, teor de fosfato total) e cromatografia iónica com medição da condutibilidade (teor de monofosfato livre).

Uma determinação qualitativa do teor de monofosfato livre foi realizada por espectroscopia  $^{31}\text{P}$ -NMR. O monofosfato de ligação polimérica aparece na forma de sinais amplos na gama de cerca de 0 - 2 ppm, enquanto o monofosfato livre mostra um pico nítido nos cerca de 0,7 ppm. O sinal amplo nos - 10 ppm pode ser atribuído a oligofosfatos.

Tabela 5

Ex.	Equivalentes PO <sub>4</sub> (em relação a anidro-glicose)	Grau de substituição molar (ICP)	PO <sub>4</sub> livre (ppm)	Oligo-fosfatos livres*** (ppm)	Rendimento [%] (mol de produto isolado/mol de anidroglicos e empregue)
21	1,85	0,25	80	não 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	não derivatizado	-	-	-	84

\* Tempo de reação nos 160°C/740 mbar 16 horas em vez de 4 horas  
 \*\* A solução de maltodextrina/fosfato foi precipitada com etanol em vez de concentrada por evaporação até ao estado seco  
 \*\*\* Teor determinado por 31 P-NMR

Exemplos 25 a 29Oxidação C<sub>2</sub>/C<sub>3</sub> (síntese em duas etapas)

Dissolveu-se 200 g da maltodextrina C1-oxidada obtida no Exemplo 1 em 600 mL de água, e aqueceu-se a solução para os 50°C. Ajustou-se o valor de pH com HCl a 20% em peso para 8,5 a 9,0, e adicionou-se de uma vez 20 g de NaOCl (14 a 16% de cloro ativo). Adicionou-se a quantidade restante de NaOCl com um débito de 5,8 mL/min, tendo-se mantido o valor de pH constante, através da adição de NaOH a 30% em peso, nos 8,5 (± 0,5). Agitou-se a solução durante 1 hora nos 50°C e com um pH de 8,5 (± 0,5). Ajustou-se o valor de pH depois com HCl a 20% em peso para 7. O produto foi precipitado com etanol a 92% em peso numa relação de volume de solução : etanol de 1 : 6. Isolou-se o produto por separação por decantação da solução sobrenadante e secou-se durante 24 horas nos 50°C e 125 mbar.

Exemplo 30Oxidação C<sub>1</sub>/C<sub>2</sub>/C<sub>3</sub> (síntese de etapa única, derivatização *in situ*)

Dissolveu-se 200 g de maltodextrina com um equivalente de dextrose de 12 em 660 mL de água e aqueceu-se a solução para os 50°C. 1,1 g de NaBr foram adicionados e 135.2 g de solução de NaOCl (14 a 16% em peso de cloro ativo) foram adicionados em 30 minutos, em que se manteve o pH constante nos 9,5 ( $\pm 0,5$ ) através da adição de NaOH a 30% em peso. Agitou-se a solução durante 1 hora nos 50°C e com um pH de 9,5 ( $\pm 0,5$ ). Ajustou-se depois o pH com HCl a 20% em peso para 7. Precipitou-se o produto com etanol a 92% em peso numa relação de volume de solução : etanol de 1 : 6. Isolou-se o produto através de separação por decantação da solução sobrenadante e secou-se durante 24 horas nos 50°C e 125 mbar.

Através da variação da quantidade adicionada de NaOCl (14 - 16% de cloro ativo), obteve-se diferentes graus de oxidação C<sub>2</sub>/C<sub>3</sub> molares. Os resultados encontram-se apresentados na Tabela 6.

Tabela 6

Exemplo	Equivalentes NaOCl	Grau de oxidação molar ( <sup>13</sup> C-NMR)	Rendimento [%] (mol de produto isolado/mol de anidroglicose empregue)
25	0,48	0,042	72
26	0,24	0,022	71
27	0,12	0,012	88
28	0,06	não detetável	75
29	0,03	não detetável	78
30	0,12	0,017	89
1	-	não derivatizado	84

A variação dos rendimentos isolados dos produtos obtidos é pequena.

Através de espectroscopia de IV, foi possível seguir o grau da oxidação C<sub>2</sub>/C<sub>3</sub> através de um aumento das bandas nos

1640  $\text{cm}^{-1}$  (vibração de valência C=O de COO-).

Determinou-se o grau molar da oxidação C<sub>2</sub>/C<sub>3</sub> através de espectroscopia <sup>13</sup>C-NMR, por meio da relação da intensidade do sinal COOH nos 175 e 176 ppm (C<sub>2</sub> e C<sub>3</sub> oxidados) para com a intensidade do sinal nos 76 - 84 ppm (C<sub>2</sub> não oxidado).

#### Instruções gerais de trabalho 1: Produção de complexos de ferro

Produziu-se os complexos de ferro a partir das maltodextrinas derivatizadas oxidadas obtidas respetivamente com 100 g do derivado de maltodextrina:

Em 352 g de solução de cloreto de ferro(III) (12% peso/peso de Fe) dissolveu-se sob agitação (agitador de aletas) à temperatura ambiente primeiro 100 g da maltodextrina derivatizada oxidada em 300 mL de água e adicionou-se depois 554 g de solução de carbonato de sódio (17.3% peso/peso).

Em seguida ajustou-se, através da adição de lixívia de soda cáustica, um pH de 11, aqueceu-se a solução para os 50°C e manteve-se durante 30 minutos nos 50°C. Depois, através da adição de ácido clorídrico, acidulou-se para um pH de 5 a 6, manteve-se a solução durante mais 30 minutos nos 50°C e aqueceu-se depois para 97 - 98°C e manteve-se durante 30 minutos a esta temperatura. Após arrefecimento da solução para a temperatura ambiente, ajustou-se o valor de pH através da adição de lixívia de soda cáustica para 6-7. A solução foi depois filtrada através de um filtro estéril e isolou-se o complexo por meio da precipitação com etanol na relação de 1 : 0.85 e secou-se no vácuo nos 50°C.

#### Exemplos 31 a 33

##### Complexos de ferro acetilados

De acordo com as instruções gerais de trabalho 1, obteve-se os complexos de ferro acetilados 31 a 33 a partir dos derivados de maltodextrina obtidos nos Exemplos 5 a 7, cujas propriedades se encontram reunidas na seguinte Tabela

7, por sua vez em comparação com um preparado padrão, que também foi produzido de acordo com as instruções gerais de trabalho 1 a partir de maltodextrina C<sub>1</sub>-oxidada mas não derivatizada, como obtida no Exemplo 1.

Tabela 7

Parâmetros	Padrão	Exemplo 31 MS = 0,14 (do Exemplo 7)	Exemplo 32 MS = 0,31 (do Exemplo 6)	Exemplo 33 (MS) = 0,61 (do Exemplo 5)
Teor de Fe*	27,0	28,9	29,7	30,6
Mw	168.000	234.000	349.000	511.000
Mn	100.000	139.000	163.000	334.000
Cinética de decomposição @= 0.5	35	41	46	44
*Valores relativos a substância seca				

A utilização de derivados de maltodextrina acetilados com um grau de substituição molar >0,61 levou a produtos instáveis.

Os complexos de ferro acetilados mostravam maiores teores de ferro do que o padrão, e pesos moleculares crescentes com o aumento do grau de substituição. A cinética de decomposição nos 50% mostrava valores semelhantes em comparação com o padrão. Os rendimentos de Fe dos complexos de ferro acetilados chegaram até aos 97%.

Exemplos 34 a 36

#### Complexos de ferro succinilados

De acordo com as instruções gerais de trabalho 1, obteve-se os complexos de ferro succinilados 34 a 36 a partir dos derivados de maltodextrina obtidos nos Exemplos 9 a 11, cujas propriedades se encontram reunidas na seguinte Tabela 8, por sua vez em comparação com um preparado padrão, que também foi produzido de acordo com as instruções gerais de trabalho 1 a partir de maltodextrina C<sub>1</sub>-oxidada mas não derivatizada, como obtida no Exemplo 1.

Tabela 8

Parâmetros	Padrão	Exemplo 34 MS = 0,02 (do Exemplo 11)	Exemplo 35 MS = 0,03 (do Exemplo 10)	Exemplo 36 (MS) = 0,07 (do Exemplo 9)
Teor de Fe*	27,0	24,3	26,9	24,4
Mw	168.000	260.000	347.000	733.000
Mn	100.000	128.000	145.000	188.000
Cinética de decomposição $\Theta = 0.5$	35	28	32	6
*Valores relativos a substância seca				

A utilização de derivados de maltodextrina succinilados com um grau de substituição molar  $>0,07$  levou a produtos instáveis.

Os complexos de ferro succinilados mostravam teores de ferro ligeiramente reduzidos relativamente ao padrão, bem como pesos moleculares crescentes com um grau de substituição crescente. A cinética de decomposição nos 50% mostrava valores semelhantes comparativamente ao padrão com uma exceção. Os rendimentos de Fe dos complexos succinilados chegaram até aos 94%.

#### Exemplos 37 a 38

#### Complexos de ferro carboximetilados

De acordo com as instruções de trabalho gerais 1, obteve-se os complexos de ferro carboximetilados 37 e 38 a partir dos derivados de maltodextrina obtidos nos Exemplos 15 e 16, cujas propriedades se encontram reunidas na seguinte Tabela 9, por sua vez em comparação com um preparado padrão, que também foi produzido de acordo com as instruções de trabalho gerais 1 a partir de maltodextrina C<sub>1</sub>-oxidada mas não derivatizada, como obtida no Exemplo 1.

Tabela 9

Parâmetros	Padrão	Exemplo 37 MS < 0,01 (do Exemplo 16)	Exemplo 38 MS = 0,014 (do Exemplo 15)
Teor de Fe*	27,0	23,3	25,5
Mw	168.000	316.000	404.000

Mn	100.000	148.000	168.000
Cinética de decomposição $\Theta = 0.5$	35	36	32
*Valores relativos a substância seca			

A utilização de derivados de maltodextrina carboximetilados com um grau de substituição molar  $>0,01$  levou a produtos instáveis.

Os teores de ferro dos complexos de ferro carboximetilados mostravam ser ligeiramente reduzidos relativamente ao padrão, e os pesos moleculares aumentaram com o aumento do grau de substituição. A cinética de decomposição nos 50% mostrava, relativamente ao padrão, praticamente valores iguais. Os rendimentos de Fe dos complexos de ferro carboximetilados chegaram até aos 97%.

Exemplos 39 a 41

Complexos de ferro C<sub>2</sub>/C<sub>3</sub>-oxidados

De acordo com as instruções gerais de trabalho 1, obteve-se os complexos de ferro C<sub>2</sub>/C<sub>3</sub>-oxidados 39 a 41 a partir dos derivados de maltodextrina obtidos nos Exemplos 27, 28 e 29, cujas propriedades se encontram reunidas na seguinte Tabela 10, por sua vez em comparação com um preparado padrão, que também foi produzido de acordo com as instruções gerais de trabalho 1 a partir de maltodextrina C<sub>1</sub>-oxidada mas não derivatizada, como obtida no Exemplo 1.

Tabela 10

Parâmetros	Padrão	Exemplo 39 MS < 0,01 (do Exemplo 29)	Exemplo 40 MS < 0,01 (do Exemplo 28)	Exemplo 41 (MS) = 0,012 (do Exemplo 27)
Teor de Fe*	27,0	22,2	26,1	23,8
Mw	168.000	275.000	310.000	433.000
Mn	100.000	138.000	150.000	230.000
Cinética de decomposição $\Theta = 0.5$	35	33	36	39
*Valores relativos a substância seca				

A utilização de derivados de maltodextrina C<sub>2</sub>/C<sub>3</sub>-oxidados com um grau de substituição molar >0,01 levou a produtos instáveis.

Os teores de ferro não mostravam qualquer tendência unitária, os pesos moleculares aumentaram com o aumento do grau de substituição. A cinética de decomposição nos 50% mostrava, relativamente ao padrão, praticamente valores iguais. Os rendimentos de Fe dos complexos de ferro C<sub>2</sub>/C<sub>3</sub>-oxidados chegaram até aos 95%.

#### Exemplos 42 a 44

##### Complexos de ferro sulfatados (síntese em multietapas)

De acordo com as instruções gerais de trabalho 1, obteve-se os complexos de ferro sulfatados 42 a 44 em sínteses de multietapas a partir dos derivados de maltodextrina obtidos nos Exemplos 18 a 20, cujas propriedades se encontram reunidas na seguinte Tabela 11, por sua vez em comparação com um preparado padrão, que também foi produzido de acordo com as instruções gerais de trabalho 1 a partir de maltodextrina C<sub>1</sub>-oxidada mas não derivatizada, como obtida no Exemplo 1.

#### Exemplo 45

Complexo de ferro sulfatado (síntese de etapa única, derivatização *in situ*)

Dissolveu-se 100 g de maltodextrina com um equivalente de dextrose de 12 em 300 mL de água. Adicionou-se 0.7 g de NaBr e doseou-se 28.7 g de solução de NaOCl (14 a 16% em peso de cloro ativo) em 30 minutos, tendo-se mantido o valor de pH constante nos 9,5 (±0,5), através da adição de NaOH a 30% em peso. A solução foi em seguida aquecida para os 30°C, adicionou-se 14.4 g de complexo de SO<sub>3</sub>-trimetilamina e agitou-se depois durante 30 min nos 30°C. Em seguida, doseou-se 17.6 mL de NaOH a 40% em peso e procedeu-se a pós-agitação durante 1 hora nos 30°C.

Após o arrefecimento da solução para os 20 - 25°C, adicionou-se sob agitação 352 g de solução de cloreto de

ferro(III) (12% peso/peso de Fe) e doseou-se depois 554 g de solução de carbonato de sódio (17.3% peso/peso). Em seguida, ajustou-se um valor de pH de 11 com a adição de lixívia de soda cáustica, aqueceu-se a solução para os 50°C e manteve-se durante 30 minutos nos 50°C. Depois, através da adição de ácido clorídrico, acidulou-se para um pH de 5 a 6, manteve-se a solução durante mais 30 minutos nos 50°C e aqueceu-se em seguida para 97 - 98°C, e manteve-se durante 30 minutos nesta temperatura. Após arrefecimento da solução para a temperatura ambiente, ajustou-se o valor de pH através da adição de lixívia de soda cáustica para 6 - 7. A solução foi depois filtrada através de um filtro estéril e o complexo foi isolado através de precipitação com etanol na relação de 1 : 0.85, e foi seco nos 50°C.

Tabela 11

Parâmetros	Padrão	Exemplo 42 MS = 0,05 (do Exemplo 20)	Exemplo 43 MS = 0,12 (do Exemplo 19)	Exemplo 44 (MS) = 0,27 (do Exemplo 18)	Exemplo 45 MS = 0,12
Teor de Fe*	27,0*	25,3	26,8	26,3	26,3
Mw	168.000	261.000	278.000	640.000	160.000
Mn	100.000	142.000	219.000	409.000	106.000
Cinética de decomposição $\Theta = 0.5$	35	75	62	67	-
*valores relativos a substância seca					

A utilização de derivados de maltodextrina sulfatados com um grau de substituição molar  $>0,27$  levou a produtos instáveis.

Os teores de ferro dos complexos de ferro sulfatados permaneceram praticamente constantes com um grau de substituição crescente. Os pesos moleculares dos complexos de ferro de síntese em multietapas aumentaram com o aumento do grau de substituição. A cinética de decomposição nos 50% mostrou valores maiores comparativamente ao padrão. Os

EP2148890B1

rendimentos de Fe dos complexos de ferro sulfatados chegaram até aos 100%.

**DOCUMENTOS REFERIDOS NA DESCRIÇÃO**

Esta lista de documentos referidos pelo autor do presente pedido de patente foi elaborada apenas para informação do leitor. Não é parte integrante do documento de patente europeia. Não obstante o cuidado na sua elaboração, o IEP não assume qualquer responsabilidade por eventuais erros ou omissões.

**Documentos de patente referidos na descrição**

- WO 0246241 A [0002]
- WO 2004037865 A [0003] [0017] [0053] [0054]
- US 4841040 A [0006]
- CH 544779 [0007]
- WO 2006082043 A [0008]
- US 2884412 A [0008]
- US 3732207 A [0009]
- US 4100342 A [0010]
- WO 2004064850 A [0011]
- WO 9204904 A [0011]

**Documentos de não patente citados na descrição**

- **DANIELSON, SALMONSON ; DERENDORF, GEISSER.** *Drug Res.*, 1996, vol. 46, 615-621 [0002]
- **T. NAKANO et al.** *Nahrung/Food*, 2002, vol. 47 (4), 274-278 [0004]
- **M.Z. SITOBY et al.** *Starch/Stärke*, 2001, vol. 53, 317-322 [0005]
- **TOWLE et al.** *Methods Carbohydr. Chem.*, 1972, vol. 6, 408-410 [0008]
- **TOMASIK et al.** *Starch/Stärke*, 1991, vol. 43, 66-69 [0008]
- **THABURET et al.** *Carbohydrate Research*, 2001, vol. 330, 21-29 [0022]
- **GEISSER et al.** *Arzneim. Forsch/Drug Res.* 42, 1992, vol. 12 (II), 1439-1452 [0049]

EP2148890B1

- **P. GEISSER ; M. BAER ; E. SCHAUB.** Structure/  
Histotoxicity Relationship of Parenteral Iron  
Preparations. *Arzneim.-Forsch./Drug Research* 42, 1992,  
vol. 12 (II), 1439-1452 **[0058]**

Lisboa, 15 de Setembro de 2015

## REIVINDICAÇÕES

1. Complexo de derivados de hidratos de carbono-ferro hidrossolúvel, que pode ser obtido a partir de uma solução salina de ferro(III) aquosa e de uma solução aquosa do produto da oxidação e de posterior derivatização de uma ou mais maltodextrinas, sendo a oxidação realizada com uma solução aquosa de hipoclorito com um valor de pH na gama alcalina, em que, no caso da utilização de uma maltodextrina, o seu equivalente de dextrose é de 5 a 20 e, no caso da utilização de uma mistura de várias maltodextrinas, o equivalente de dextrose da mistura é de 5 a 20, e o equivalente de dextrose das diferentes maltodextrinas que fazem parte da mistura é de 2 a 40, e ocorrendo a posterior derivatização com um reagente apropriado.

2. Complexo de hidratos de carbono-ferro hidrossolúvel de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** os derivados de maltodextrina obtidos por oxidação e derivatização serem selecionados de ésteres de ácidos carboxílicos monobásicos ou polibásicos, produtos de oxidação C<sub>2</sub>/C<sub>3</sub>, produtos de carboxialquilação, carbamatos, éteres, amidas, anidridos e ésteres de ácidos inorgânicos.

3. Complexo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizado por** os derivados de maltodextrina obtidos por oxidação e derivatização serem selecionados de ésteres de ácidos carboxílicos, ésteres de ácidos dicarboxílicos mistos, produtos de carboxialquilação, produtos de oxidação C<sub>2</sub>/C<sub>3</sub>, fosfatos e sulfatos.

4. Processo para a produção de um complexo de hidratos de carbono-ferro de acordo com uma ou mais das reivindicações 1, **caracterizado por** se oxidar uma ou mais maltodextrinas

em solução aquosa com um valor de pH alcalino com uma solução aquosa de hipoclorito, se realizar a posterior derivatização com um reagente apropriado e se transformar a solução obtida com uma solução aquosa de um sal de ferro(III), em que, no caso da utilização de uma maltodextrina o seu equivalente de dextrose é de 5 a 20 e, no caso da utilização de uma mistura de várias maltodextrinas, o equivalente de dextrose da mistura é de 5 a 20 e o equivalente de dextrose das diferentes maltodextrinas que fazem parte da mistura é de 2 a 40.

5. Processo de acordo com a reivindicação 4, **caracterizado por** a derivatização da maltodextrina oxidada ser realizada através de um dos seguintes processos

- a) esterificação com ácidos orgânicos ou inorgânicos ou respectivos derivados
- b) oxidação
- c) carboxialquilação
- d) eterificação
- e) amidação
- f) formação de carbamatos
- g) formação de anidridos.

6. Processo de acordo com a reivindicação 4 ou 5, **caracterizado por** se realizar a derivatização através de um dos seguintes processos

- a) carboxilação com ácidos carboxílicos ou derivados de ácidos carboxílicos monobásicos
- b) oxidação C<sub>2</sub>/C<sub>3</sub>
- c) carboxilação com ácidos carboxílicos ou derivados de ácidos carboxílicos dibásicos
- d) carboxialquilação
- e) fosfatação
- f) sulfatação.

7. Processo de acordo com uma ou mais das reivindicações 4 a 6, **caracterizado por** se realizar a oxidação da maltodextrina ou das maltodextrinas na presença de iões brometo.

8. Processo de acordo com uma ou mais das reivindicações 4 a 7, **caracterizado por** se empregar cloreto de ferro(III) como sal de ferro(III).

9. Processo de acordo com uma ou mais das reivindicações 4 a 8, **caracterizado por** se misturar maltodextrina derivatizada oxidada e sal de ferro(III) na forma de uma solução aquosa com um valor de pH de tal forma baixo que não ocorra hidrólise do sal de ferro(III), aumentando-se o valor de pH através da adição de base para 5 a 12.

10. Processo de acordo com a reivindicação 9, **caracterizado por** se realizar a transformação durante 15 minutos até várias horas a uma temperatura de 15°C até ao ponto de ebulição.

11. Medicamento, **caracterizado por** conter a solução aquosa de um complexo de derivados de hidratos de carbono-ferro de acordo com a reivindicação 1 a 3, ou que se obtém de acordo com uma das reivindicações 4 a 10.

12. Medicamento de acordo com a reivindicação 11, **caracterizado por** ser formulado para a administração parenteral ou oral.

13. Complexo de derivados de hidratos de carbono-ferro da reivindicação 1 a 3, ou que se obtém de acordo com uma das reivindicações 4 a 10, para ser utilizado como medicamento.

14. Complexo de derivados de hidratos de carbono-ferro hidrossolúvel de acordo com a reivindicação 1 a 3, **caracterizado por** se destinar a ser utilizado num processo para o tratamento ou para a profilaxia de estados de deficiência de ferro.

15. Utilização dos complexos de derivados de hidratos de carbono-ferro da reivindicação 1 a 3, ou a sua obtenção de acordo com uma das reivindicações 4 a 10, para a produção de um medicamento para o tratamento ou para a profilaxia de estados de deficiência de ferro.

Lisboa, 15 de Setembro de 2015