



مدينة الملك عبدالعزيز
للعلوم والتقنية KACST

[19] المملكة العربية السعودية SA

مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية

[11] رقم البراءة: ٣٠٧٣

[45] تاريخ المنح: ١٤٣٤/٠٦/١٠ هـ

الموافق: ٢٠١٣/٠٤/٢٠ م

[12] براءة اختراع

[30] بيانات الأسبقية: EP ٠٧١٠٩٠٨١,٥ ٢٠٠٧/٠٥/٢٩ م [51] التصنيف الدولي (IPC⁸): A61K 301/70, A01N 43/04, C08B 31/18 [56] المراجع: US ٢٠٠٦٠٢٠٥٦٩١ ٢٠٠٦/٠٩/١٤ م اسم الفاحص: بهجت بن قاسم يابور	[72] اسم المخترع: د. هانس - مارتين مولر، د. ايريك فيليب، د. بيتر جيسر، د. فيليكس فونك، د. ستيفان ريم، [73] مالك البراءة: فيفور (انترنشنال) ايه جي عنوانه: ٣٧ ريشنشتراسه، سانت جالن ٩٠٠١، سويسرا جنسيته: سويسرية [74] الوكيل: سليمان ابراهيم العمار [21] رقم الطلب: ٠٨٢٩٠٢٧٥ [22] تاريخ الإيداع: ١٤٢٩/٠٤/٢٨ هـ الموافق: ٢٠٠٨/٠٥/٠٤ م
---	---

ملأئمة، وبعملية لتحضيره، ودواء لمعالجة الحالات الناشئة عن نقص الحديد iron deficiency states والوقاية منها.

عدد عناصر الحماية (١٣)

[54] اسم الاختراع: متراكبات مشتقة من الحديد والكربوهيدرات قابلة للذوبان في الماء، تحضيرها وأدوية تحتوي عليها

Water-soluble iron carbohydrate derivative complexes, the preparation thereof, and medicaments comprising them

[57] الملخص: يتعلق الاختراع بمتراكب مشتق من الحديد

iron والكربوهيدرات carbohydrate قابل للذوبان في الماء يمكن الحصول عليه من محلول من ملح حديد iron (III) مائي ومحلول مائي من ناتج الأكسدة oxidation والاشتقاق derivatisation اللاحق لمركب مالتودكسترين maltodextrin واحد أو أكثر باستخدام محلول هيبوكلوريت hypochlorite مائي عند قيمة درجة حموضة قاعدية، حيث أنه عند استخدام مالتودكسترين maltodextrin واحد سيترأوح مكافؤه الدكستروزي dextrose equivalent من ٥ إلى ٢٠ وعند استخدام خليط من مركبات مالتودكسترين maltodextrin متعددة سيترأوح المكافئ الدكستروزي للخليط من ٥ إلى ٢٠ وسيترأوح المكافئ الدكستروزي لكل مركب مالتودكسترين maltodextrin منفرد في الخليط من ٢ إلى ٤٠، ويتم إجراء الاشتقاق اللاحق باستخدام مادة مفاعلة

متراكبات مشتقة من الحديد والكربوهيدرات قابلة للذوبان في الماء، تحضيرها وأدوية تحتوي عليها

Water-soluble iron carbohydrate derivative complexes, the preparation thereof, and medicaments comprising them

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يزود الاختراع الراهن متراكبات مشتقة من الحديد iron والكربوهيدرات carbohydrate قابلة للذوبان في الماء تصلح للاستخدام في معالجة حالات نقص الحديد iron deficiency states، وتحضيرها، وأدوية medicaments تحتوي عليها، واستخدامها للوقاية من الحالات الناشئة عن نقص الحديد أو معالجتها. وتعتبر الأدوية ملائمة بصفة خاصة لإعطائها بطريقة غير معوية (عن غير طريق القناة الهضمية).

ويمكن معالجة حالات الأنيميا anaemias الناشئة عن نقص الحديد iron أو معالجتها وقائياً عن طريق إعطاء أدوية تحتوي على الحديد iron. ويعرف استخدام متراكبات الحديد iron والكربوهيدرات carbohydrate لهذا الغرض. ويتمثل مستحضر يستخدم غالباً بشكل ناجح عملياً في مستحضر أساسه متراكب قابل للذوبان في الماء من هيدروكسيد حديد (III) iron (III) hydroxide وسكروز saccharose (انظر المرجع: Danielson, Salomonson, Derendorf, Geisser, Drug Res., vol. 46 : 615-621, 1996). وتوصف أيضاً متراكبات من حديد iron ودكستران dextran وكذلك متراكبات أساسها مركبات بوليولان pullulans يمكن الحصول عليها بشكل قليل (انظر طلب براءة الاختراع الدولي رقم ٠٢/٤٦٢٤١)، ينبغي تحضيرها تحت الضغط عند درجات حرارة مرتفعة وباستخدام خطوات هدرجة hydrogenation، في التقنية السابقة للإعطاء غير المعوي. وتعرف متراكبات أخرى من الحديد iron والكربوهيدرات carbohydrate يتم إعطاؤها عن طريق الفم.

ويكشف طلب براءة الاختراع الدولي رقم ٢٠٠٤/٠٣٧٨٦٥ باسم مقدمي الطلب عن مستحضر من الحديد iron يمكن إعطاؤه على نحو مفضل بشكل غير معوي ويمكن تعقيمه بشكل بسيط نسبياً؛ وكانت المستحضرات المعروفة مسبقاً التي أمكن إعطاؤها بشكل غير معوي والتي أساسها السكروز saccharose أو الدكستران dextran ثابتة فقط عند درجات حرارة لا تزيد عن ١٠٠م، مما يجعل عملية تعقيمها صعبة. وللمستحضر سمية منخفضة

ويكون استخدامه مقترناً باحتمالية أقل للإصابة بالصددمات التحسسية anaphylactic shocks الخطيرة المستحثة بفعل الدكستران dextran. ويتيح الثبات العالي للمتراب إعطائه بجرعة عالية وبمعدل مرتفع. ويمكن إنتاج المستحضر الذي يحتوي على الحديد iron من مواد أولية يمكن الحصول عليها بسهولة بدون صرف أي نفقات محددة. وبصفة محددة، يتم الكشف عن مترابكات مشتقة من الحديد iron (III) والكربوهيدرات carbohydrate قابلة للذوبان في الماء أساسها نواتج أكسدة oxidation مركبات المالتودكسترين maltodextrin، وعملية لتحضيرها. ويمكن الحصول على مترابكات الحديد iron (III) والكربوهيدرات carbohydrate هذه من محلول من ملح حديد iron (III) مائي ومحلول مائي من ناتج أكسدة مركب مالتودكسترين maltodextrin واحد أو أكثر باستخدام محلول هيبوكلوريت hypochlorite مائي عند قيمة درجة حموضة قاعدية، تتراوح على سبيل المثال، من ٨ إلى ١٢، حيث أنه عند استخدام مالتودكسترين maltodextrin واحد سيتراوح مكافؤه الدكستروزي من ٥ إلى ٢٠ وعند استخدام خليط من مركبات مالتودكسترين maltodextrin متعددة سيتراوح المكافئ الدكستروزي للخليط من ٥ إلى ٢٠ وسيتراوح المكافئ الدكستروزي لمركبات المالتودكسترين maltodextrin المنفردة في الخليط من ٢ إلى ٤٠.

ويصف المرجع T. Nakano et al., Nahrung/Food 47 (2002) No. 4, p. 274-278

عملية لفسفرة phosphorylation الدكسترين dextrin من جملة مركبات أخرى عن طريق التسخين الجاف في وجود الفوسفات phosphate. وتبلغ درجة فسفرة الدكسترين dextrin ١,٠٧%، ٢,٤٢% و ٣,٢%، حيث يتم الحصول عليها اعتماداً على درجة الحرارة والمحتوى الرطوبي moisture content للدكسترين dextrin. ويتم اختبار قدرة الناتج المفسفر على تذويب الفوسفات phosphate. وتناقش إمكانية الاستعاضة عن فوسفوببتيد الكازيين casein phosphopeptide كعامل يزيد من نسبة امتصاص فوسفات الكالسيوم calcium phosphate بالدكسترين dextrin المفسفر.

وتذكر أيضاً طرق تصنيع محتملة أخرى لمركبات الدكسترين dextrin المفسفرة في الوثيقة المذكورة، وخصوصاً التجفيف باستخدام محلول يحتوي على فوسفات phosphate أو الفسفرة الجافة باستخدام أورثوفوسفات orthophosphate، مع التسخين والتعريض للخواء.

ويصف المرجع M.Z. Sitohy et al., Starch/Starke 53 (2001), 317-322 فسفرة النشا

starch عن طريق خلطه مع محلول من فوسفات أحادي الصوديوم وثنائي الصوديوم monosodium and disodium phosphate، إجراء فصل بالترشيح، تجفيف، سحق، وتسخين لاحقاً. ويتم اختبار الثبات الحلمي hydrolytic stability للناتج المفسفر أثناء الحلمأة الحمضية والإنزيمية acidic and enzymatic hydrolysis، ويقترح استخدامه بشكل مخلوط مع متعدد أكريلات

polyacrylate واليوريا urea في مواد بلاستيكية قابلة للانحلال حيوياً biodegradable plastics. وتصف براءة الاختراع الأمريكية رقم ٤٨٤١٠٤٠ عملية تحضير مركبات دكسترين dextrin مفسفرة لها وزن جزيئي molecular weight يتراوح من ١٥٠٠ إلى ٤٠٠٠٠ دالتون ودرجة إبدال degree of substitution تتراوح من ٠,٣٠ إلى ٠,٩٦، واستخدامها كعوامل تثبيت dispersing agents للمعلقات المائية للمعادن minerals والأصباغ غير العضوية inorganic pigments التي لها محتوى عالٍ من المواد الصلبة solids content، كبديل للصمغ العربي gum arabic في عملية التصميغ gumming ومحاليل الحبر ink solutions في عملية الطباعة الحجرية lithography، وكمواد مضافة لمائع الحفر drilling fluid additive. وبموجب هذا البيان يتم تعريف درجة الإبدال على أنها النسبة الجزيئية molar ratio لوحدات الغلوكوز اللامائية anhydroglucose units المشتقة إلى المقدار الكلي من وحدات الغلوكوز اللامائية anhydroglucose ضمن الجزيء. ويشار إليها أدناه بدرجة الإبدال الجزيئي degree of molar substitution (MS). ويتم الحصول على مركبات الدكسترين dextrin المفسفرة عن طريق الأكسدة وفصل بلمرة depolymerization النشا عن طريق التفاعل مع هيبوكلوريت الصوديوم sodium hypochlorite في وسط قلوي وإجراء فسفرة لاحقة أو مسبقة، على سبيل المثال، باستخدام حمض الفوسفوريك phosphoric acid، خماسي كلوريد الفوسفور phosphorus pentachloride، كلوريد الفوسفوريل phosphoryl chloride أو مركبات أورثوفوسفات الصوديوم البوليمرية polymeric sodium orthophosphates، وخصوصاً ثلاثي ميتافوسفات الصوديوم sodium trimetaphosphate.

وتصف براءة الاختراع السويسرية رقم ٧٧٩ ٥٤٤ عملية لتحضير مركبات دكسترين dextrin مفسفرة عن طريق تسخين مزيج من النشا ومحلول من حمض الفوسفوريك phosphoric acid عند درجة حموضة أقل من ٥، بمحتوى أكسجيني oxygen content منخفض، ثم التسخين بصورة إضافية في مرحلة ثانية، بمحتوى أكسجيني oxygen منخفض أيضاً، إلى أن يتكثف المركب الفوسفوري phosphorus compound من الناتج النشوي، والتبريد لاحقاً بمحتوى أكسجيني oxygen منخفض. ويكون لفوسفات الدكسترين dextrin phosphate الناتج ذوبانية مرتفعة جداً في الماء. وذكر أيضاً إمكانية استخدامها كمادة غروية سطحية surface size للورق وفي إنتاج المواد اللاصقة adhesives.

ويصف طلب براءة الاختراع الدولي رقم ٢٠٠٦/٠٨٢٠٤٣ في مقدمته عمليات معينة لتحضير مركبات فوسفات النشا starch phosphates، على سبيل المثال، وفقاً لعملية نوكوم

Neukom process (انظر براءة الاختراع الأمريكية رقم ٢٨٨٤٤١٢) عن طريق تعليق في محلول فوسفات فلز قلوي alkali phosphate مائي، ترشيح، تجفيف وتطبيع tempering عند درجات حرارة تبلغ حوالي ١٤٠°م، في عملية متجانسة باستخدام حمض رباعي متعدد فوسفوريك tetrapolyphosphoric acid في وجود ثلاثي بيوتيل أمين tributylamine في ثنائي مثيل فورماميد dimethylformamide (انظر المرجع Towle et al., Methods Carbohydr. Chem. 6, (1972), 408-410) أو بشكل غير متجانس في عملية ردغية في البنزين benzene مع أنهيدريد الفوسفوريك phosphoric anhydride (انظر المرجع Tomasik et al., Starch/Stärke 43 (1991), 66-69). وتقتصر الوثيقة بحد ذاتها على عملية لتحضير مركبات فوسفات نشا starch phosphates تحمل بدائل بدرجة عالية، حيث يذاب النشا في خليط من عامل فسفة phosphating agent (وخصوصاً أملاح الفوسفات phosphate salts أو فوسفات اليوريا urea phosphate) والماء، وإذا كان عامل الفسفة خالياً من اليوريا urea، يتم إزالة الماء، وبعد ذلك يتم إجراء تفاعل حراري للحصول على فوسفات النشا starch phosphate. ويكون لفوسفات النشا starch phosphate الناتج درجة إبدال لمجموعات الفوسفات phosphate تتراوح من ٠,٠١ إلى ٢,٠ ومحتوى منخفض جداً من مجموعات الكريامات carbamate. وتم اقتراح استخدام مركبات فوسفات النشا starch phosphates الناتجة كمادة مضافة في أنظمة المواد المعدنية أو مواد البناء المرتبطة بمشتت، كمادة مضافة في المستحضرات التجميلية والصيدلانية، كمكون أيوني للمركبات متعددة الإلكتروليتات polyelectrolyte complexes وكمادة حاملة carrier material.

وتكشف براءة الاختراع الأمريكية رقم ٣٧٣٢٢٠٧ عن طريقة لتحضير إسترات الدكسترين dextrin esters باستخدام أنهيدريدات الحمض العضوية ثنائية القاعدية organic dibasic acid anhydride، وخصوصاً أنهيدريد السكسينيك succinic anhydride أو أنهيدريد الماليك maleic anhydride، عن طريق تسخين النشا أو الدكسترين dextrin الذي يحتوي على نسبة رطوبة متبقية residual moisture تبلغ حوالي ٣% في وجود أنهيدريد الحمض العضوي organic acid anhydride في وسط حمضي. ويتم الحصول على إستر دكسترين dextrin ester له درجة إبدال جزئي تتراوح من ٠,٠٢ إلى ٠,٠٤.

وتكشف براءة الاختراع الأمريكية رقم ٤١٠٠٣٤٢ عن طريقة لتحضير إسترات الدكسترين dextrin esters عن طريق تفاعل الدكسترين dextrin مع أنهيدريدات أحماض كربوكسيلية غير عطرية acid anhydrides of non-aromatic carboxylic acids تحتوي من وحدتي حمض كربوكسيلي carboxylic acid units إلى ٤ وحدات حمض كربوكسيلي carboxylic acid في حمض

أسيتيك acetic acid في وجود أمين ثالثي tertiary amine بصفته حفاز catalyst، واستخدام إسترات الدكسترين dextrin esters الناتجة كمكونات قابلة للاندخال حيويًا لزيادة مفعول التنظيف للمواد المنظفة.

ويكشف طلبا براءتي الاختراع الدوليان أرقام ٢٠٠٤/٠٦٤٨٥٠ و ٩٢/٠٤٩٠٤ مركبات كبريتات الدكسترين dextrin sulfates واستخدامها، إما بصورة مفردة أو في توليفة مع عامل كابح لنمو الجراثيم bacteriostatic agent، كتركيب مضاد للفيروسات antiviral composition، وخصوصاً لمعالجة الأمراض الناتجة عن فيروس نقص المناعة البشرية المكتسبة human immunodeficiency virus (HIV) والأمراض الأخرى التي يمكن أن تنتقل عن طريق الاتصال الجنسي sexually transmittable diseases. وتحضّر مركبات كبريتات الدكسترين dextrin sulfates التي لها درجة إبدال لا تزيد عن مجموعتي كبريتات sulfate لكل وحدة غلوكوز glucose عن طريق حلماة النشا والكبريتة sulfation لاحقاً. وينتج عن متراكب ثلاثي مثيل أمين trimethylamine وثلاثي أكسيد الكبريت sulfur trioxide في وسط قلوي مائي بصفة أساسية ٢-كبريتات 2 sulfate، وينتج حمض سيكلاميك cyclamic acid في ثنائي مثيل فورماميد dimethylformamide ٦-كبريتات 6-sulfate، وينتج عن الأستلة acetylation، والكبريتة لاحقاً باستخدام متراكب ثلاثي مثيل أمين Trimethylamine وثلاثي أكسيد الكبريت sulfur trioxide في ثنائي مثيل فورماميد dimethylformamide، وأخيراً إزالة مجموعة الأسيتيل acetyl باستخدام هيدروكسيد صوديوم sodium hydroxide مائي ٣-كبريتات 3-sulfate. وتم أيضاً الكشف عن تأثير مركبات كبريتات الدكسترين dextrin sulfates ضد HIV وضد الإصابة بفرط شحم الدم في هاتين الوثيقتين.

إلا أنه لم تصف أي من الوثائق المذكورة تشكيل متراكبات الحديد iron باستخدام مشتقات الدكسترين dextrin الناتجة.

الوصف العام للاختراع

ولذلك، يتمثل هدف الاختراع الراهن في تزويد متراكبات جديدة من الحديد iron والكربوهيدرات carbohydrate تكون ملائمة لمعالجة الأنيميا الناتجة عن نقص الحديد iron deficiency anaemia.

ويتحقق هدف الاختراع بواسطة متراكبات وفقاً لعنصر الحماية ١. وتحدد الأشكال المفضلة للمترابكات في عنصري الحماية ٢ و ٣.

ويتم الحصول على المترابكات وفقاً للاختراع عن طريق العملية المذكورة في عناصر

الحماية من ٤ إلى ١٠.

وتستخدم مركبات مالتودكسترين maltodextrin كمادة أولية وفقاً للاختراع. وهذه المواد عبارة عن مواد أولية يمكن الحصول عليها بسهولة وهي متوفرة على نطاق تجاري. ولتحضير ربيطات ligands المترابطة وفقاً للاختراع، يتم في البداية أكسدة مركبات المالتودكسترين maltodextrin في محلول مائي باستخدام محلول هيبوكلوريت hypochlorite. وهذه العملية موصوفة مسبقاً في طلب براءة الاختراع الدولي رقم ٢٠٠٤/٠٣٧٨٦٥، الذي أدمج كشفه الكامل في هذا البيان للإحالة إليه كمرجع.

وهناك، مثلاً، محاليل لمركبات هيبوكلوريت فلز قلوي alkali hypochlorites، مثل محلول هيبوكلوريت الصوديوم sodium hypochlorite. ويمكن استخدام محاليل متوفرة على نطاق تجاري. ولا تقل تراكيز محاليل الهيبوكلوريت hypochlorite، مثلاً، عن ١٣% وزناً، ويفضل أن تتراوح من ١٤ إلى ١٦% وزناً، في كل حالة محسوبة في صورة كلور فعال active chlorine. ويفضل استخدام المحاليل بمقدار بحيث يتم أكسدة مجموعة ألدهيد aldehyde بنسبة تتراوح تقريباً من ٨٠ إلى ١٠٠% وزناً، ويفضل بنسبة تبلغ ٩٠% وزناً تقريباً، لكل جزيء مالتودكسترين maltodextrin. وبهذه الطريقة، تقل قدرة الاختزال reducing power المحددة عن طريق محتوى الجلوكوز glucose في جزيئات المالتودكسترين maltodextrin إلى حوالي ٢٠% أو أقل، ويفضل إلى ١٠% أو أقل.

وتتم عملية الأكسدة في محلول قلوي، على سبيل المثال، عند قيم درجات حموضة تتراوح من ٨ إلى ١٢، على سبيل المثال من ٩ إلى ١١. ويمكن إجراء عملية الأكسدة عند درجات حرارة تتراوح من ١٥ إلى ٤٠°م، ويفضل من ٢٠ إلى ٣٥°م. وتتراوح أزمان التفاعل، مثلاً، من حوالي ١٠ دقائق إلى ٤ ساعات، على سبيل المثال من ١ إلى ١,٥ ساعة.

وبواسطة الطريقة الموصوفة، يتم إبقاء درجة فض البلمرة degree of depolymerisation لمركبات المالتودكسترين maltodextrin عند قيمة منخفضة. وبدون التقيد بالنظرية، يفترض أن عملية الأكسدة تحدث غالباً عند مجموعة الألدهيد الطرفية terminal aldehyde (أو مجموعة نصف الأسيتال semiacetal) لجزيئات المالتودكسترين maltodextrin. ولغرض التبسيط، يطلق على خطوة التصنيع هذه أدناه بـ "أكسدة عند C₁"، لكن ليس بالضرورة التقيد بهذا المصطلح.

ومن الممكن أيضاً تحفيز تفاعل أكسدة مركبات المالتودكسترين maltodextrin. وتعتبر إضافة أيونات البروميد bromide، مثلاً، في صورة بروميدات فلز قلوي alkali bromides، على سبيل المثال بروميد الصوديوم sodium bromide ملائماً لهذا الغرض. ولا يعتبر مقدار البروميد bromide المضاف مهماً. حيث يتم إبقاؤه عند أقل قيمة ممكنة من أجل الحصول على ناتج نهائي

(مترابك Fe) يكون سهل التنقية ما أمكن. وتكون المقادير الحفزية كافية. وكما ذكر، تكون إضافة البروميد bromide ممكنة لكنها ليست ضرورية.

وبالإضافة إلى ذلك، يمكن أيضاً، على سبيل المثال، استخدام نظام الأكسدة الثلاثي المعروف وهو هيبوكلوريت/hypochlorite/بروميد فلز قلوي alkali bromide/٢، ٢، ٦، ٦-رباعي مثيل بيريدين-١-أكسيل 2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxyl (TEMPO) لأكسدة مركبات المالتودكسترين maltodextrin. وتوصف طريقة أكسدة مركبات المالتودكسترين maltodextrin باستخدام حفاز بروميد فلز قلوي alkali bromide أو باستخدام نظام TEMPO الثلاثي، على سبيل المثال، في المرجع 21-29 (2001) Thaburet et al. in Carbohydrate Research؛ حيث يمكن استخدام الطريقة الموصوفة فيه وفقاً للاختراع.

ويتم معالجة مركبات المالتودكسترين maltodextrin المؤكسدة وفصلها عن طريق ضبط درجة حموضة محلول التفاعل عند قيمة متعادلة تقريباً باستخدام أحماض acids ملائمة أو محاليل ملائمة لضبط درجة الحموضة buffers، على سبيل المثال، حمض هيدروكلوريك hydrochloric acid، حمض كبريتيك sulfuric acid أو حمض أسيتيك acetic acid.

وبعد ذلك، يمكن ترسيب ناتج التفاعل المؤكسد عن طريق إضافة مذيب ملائم يكون عديم الذوبان جوهرياً. ويكمن مثال على مذيب ملائم في الإيثانول ethanol، الذي يفضل استخدامه بتركيز يتراوح من ٨٠% وزناً إلى ٩٥% وزناً، ويفضل بصفة خاصة أن يتراوح تركيزه من ٩٠ إلى ٩٤% وزناً، بنسبة حجمية volume ratio من الإيثانول ethanol إلى محلول التفاعل تتراوح تقريباً من ١:٥ إلى ١٠:١، ويفضل من ٥:١ إلى ٨:١. وتتمثل مذيبات ترسيب ملائمة أخرى في الميثانول methanol، البروبانول propanol أو الأسيتون acetone. ويتم فصل الراسب لاحقاً بالترشيح ويجفف بطريقة تقليدية.

وبشكل بديل، يمكن تنقية محلول التفاعل بواسطة الديليزة dialysis أو الترشيح الغشائي membrane filtration ويمكن الحصول على الناتج بواسطة التجفيد lyophilisation أو التجفيف بالرش spray drying.

ومن ناحية أخرى، يمكن أيضاً استخدام المالتودكسترين maltodextrin المؤكسد عند C₁ في خطوة الاشتقاق اللاحقة مباشرة دون فصله.

ويتم الاشتقاق اللاحق للنواتج المؤكسدة عند C₁ الناتجة بواسطة عمليات تقليدية، معروفة للأشخاص المتمرسين في التقنية، لاشتقاق السكريات sugars، مثلاً عن طريق الأكسدة، الأسترة esterification باستخدام أحماض عضوية أو غير عضوية أحادية أو متعددة المجموعات الوظيفية

acid derivatives مشتقات حمضية mono- or poly-functional inorganic or organic acids ألكلة كربوكسيلية carboxyalkylation، إضافة مركبات أيزوسيانات عضوية organic isocyanates، أثيرة etherification، أميدة amidation، تكوين الأنهيدريد anhydride formation، إلخ.

٥ فعلى سبيل المثال، يمكن إجراء الأسترة باستخدام أحماض عضوية organic acids أو مشتقات حمضية acid derivatives. ويمكن استخدام أية أحماض كربوكسيلية carboxylic acids أو مشتقات أحماض كربوكسيلية متفاعلة reactive carboxylic acid derivatives معروفة للشخص المتمرس في التقنية لإجراء الأسترة، ويفضل استخدام كلوريدات الحمض acid chlorides، الأنهيدريدات anhydrides أو البروميدات bromides. ويفضل استخدام مشتقات الأحماض الكربوكسيلية C_1-C_6 carboxylic acid derivatives C_1-C_6 للأسترة، ويفضل بصفة خاصة أنهيدريد الأسيتيك acetic anhydride. ويتم إجراء الأسترة في ظروف تفاعل تقليدية، على سبيل المثال في محلول مائي أو في مذيب ملائم مثل فورماميد formamide، ثنائي مثيل فورماميد dimethylformamide، ثنائي مثيل كبريتوكسيد dimethyl sulfoxide أو حمض الأسيتيك acetic acid. ويمكن إجراء التفاعل في محلول مائي، على سبيل المثال، عند درجة حموضة قاعدية بدرجة طفيفة تتراوح تقريباً من ٧,٥ إلى ١٠، ويفضل من ٨ إلى ٩,٥ (يمكن ضبط درجة الحموضة وإبقاؤها ثابتة أثناء التفاعل باستخدام أية قواعد مرغوبة، على سبيل المثال هيدروكسيدات الفلزات القلوية أو فلزات الأتربة القلوية alkali or alkaline earth hydroxides مثل هيدروكسيد الصوديوم أو البوتاسيوم sodium or potassium hydroxide بالإضافة إلى مركبات كربونات الفلزات القلوية أو الفلزات الأتربة القلوية alkali or alkaline earth carbonates) عن طريق إضافة مشتق متفاعل من الحمض الكربوكسيلي carboxylic acid، مثل كلوريد أسيتيل acetyl chloride أو أنهيدريد أسيتيك acetic anhydride. وعندما يتم استخدام مذيب مختلف، يتم استخدام نفس المواد المفاعلة ويتم اختيار ظروف تفاعل ملائمة. ويمكن أن يحدث التفاعل في المذيبات المذكورة عند درجة حرارة الغرفة، مع التبريد أو التسخين. ويتراوح زمن التفاعل، على سبيل المثال، من ٠,٥ إلى ساعتين، ويفضل من ٠,٧٥ إلى ١,٥ ساعة. وتتم المعالجة كما وصف بالنسبة للأكسدة عند C_1 عن طريق الترسيب precipitation، الفصل بالترشيح والتجفيف.

ويمكن أيضاً إجراء الأسترة باستخدام أحماض كربوكسيلية عضوية متعددة القاعدية polybasic organic carboxylic acids بنفس الكيفية، مثل تحضير إسترات esters حمض سكسينيك succinic acid، حمض مالييك maleic acid، حمض فوماريك fumaric acid، حمض

غلوتاريك glutaric acid أو حمض أدبييك adipic acid، حيث يمكن أن تكون مجموعة الكربوكسيل carboxyl group الثانية في الأستر ester حرة أو في صورة إستر ألكيل alkyl ester. وتعتبر الأنهيدريدات anhydrides، الأنهيدريدات المختلطة mixed anhydrides، الكلوريدات chlorides أو البروميدات bromides أو مشتقات متفاعلة أخرى للأحماض الكربوكسيلية متعددة القاعدية polybasic carboxylic acids ملائمة لتحضير، بصفة خاصة على سبيل المثال، أنهيدريد سكسينيك succinic anhydride، أنهيدريد مالييك maleic anhydride، أنهيدريد غلوتاريك glutaric anhydride، أنهيدريد أدبييك adipic anhydride أو ثنائي كلوريد حمض فوماريك fumaric acid dichloride. ويتم إجراء التفاعل والمعالجة بالطريقة الموصوفة للأسترة. ويفضل بصفة خاصة الأسترة باستخدام أنهيدريد السكسينيك succinic anhydride للحصول على مالتودكسترين السكسينيل succinyl maltodextrin.

٥

١٠

وبالمثل، يمكن مفاعلة مركبات مالتودكسترين maltodextrin المؤكسدة عند C_1 للحصول على مشتقات كربوكسي ألكيل carboxyalkyl derivatives. وتتمثل المواد الملائمة لاستخدامها كمواضع مفاعلة في هاليدات كربوكسي ألكيل carboxyalkyl halides المعروفة للشخص المتمرس في التقنية، على سبيل المثال أحماض هالوكربوكسيليك halocarboxylic acids مثل أحماض كلورو- أو برومو-كربوكسيليك chloro- or bromo-carboxylic acids أو أملاح الصوديوم أو البوتاسيوم sodium or potassium salts الخاصة بها، على سبيل المثال أحماض كربوكسيلية C_1-C_6 C_1-C_6 carboxylic acids مهلجنة في أي موضع مرغوب، مثلاً حمض ألفا- أو بيتا-برومو بروبيونيك α - or β -bromopropionic acid ويفضل بصفة خاصة، حمض كلورو- أو برومو-أسييتيك chloro- or bromo-acetic acid.

١٥

٢٠

ويتم إجراء التفاعل بكيفية معروفة للشخص المتمرس في التقنية، على سبيل المثال في محلول مائي أو في مذيب ملائم مثل فورماميد formamide، ثنائي مثيل فورماميد dimethylformamide، ثنائي مثيل كبريتوكسيد dimethyl sulfoxide أو حمض الأسيتيك acetic acid. وفي محلول مائي، يتم إجراء التفاعل، على سبيل المثال، عند درجة حموضة قاعدية (تتراوح من ١١ إلى ١٤، ويفضل تقريباً من ١٢,٥ إلى ١٤ حيث يتم ضبط درجة الحموضة باستخدام أية قواعد مرغوبة، على سبيل المثال NaOH). وعندما يتم استخدام مذيب مختلف، يتم استخدام نفس المواد المفاعلة ويتم اختيار ظروف تفاعل ملائمة. ويمكن أن يحدث التفاعل في المذيبات المذكورة عند درجة حرارة الغرفة، مع التبريد أو التسخين، على سبيل المثال، لمدة تتراوح من ٠,٥ ساعة إلى ٥ ساعات، ويفضل تقريباً من ٢,٥ ساعة إلى ٣,٥ ساعة. وتتم المعالجة والفصل كما وصف

٢٥

بالنسبة لعملية الأسترة.

وتحدث الأسترة باستخدام مشتقات متفاعلة من أحماض غير عضوية inorganic acids، على سبيل المثال الكبريتة sulfation أو الفسفة phosphation، أيضاً بواسطة عمليات معروفة للشخص المتمرس في التقنية.

ويتم إجراء الكبريتة، على سبيل المثال، في محلول مائي أو في مذيب ملائم مثل فورماميد formamide، ثنائي مثيل فورماميد dimethylformamide، ثنائي مثيل كبريتوكسيد dimethyl sulfoxide أو حمض الأسيتيك acetic acid، باستخدام مادة مفاعلة ملائمة للكبريتة، على سبيل المثال متراكب من ثلاثي مثيل أمين- SO_3 -trimethylamine complex أو حمض سيكلاميك cyclamic acid، عند درجة حرارة الغرفة، مع التبريد أو التسخين، ويفضل، على سبيل المثال، عند 30°C لفترة زمنية ملائمة، على سبيل المثال من ١٥ دقيقة إلى ساعتين، ويفضل تقريباً 30°C دقيقة. وبعد ذلك، عندما يستخدم الماء كمذيب، يتم جعل درجة حموضة محلول التفاعل قاعدية بدرجة كبيرة (على سبيل المثال، إلى قيمة تتراوح من ١٢ إلى ١٣) ويتم تقليب المحلول لاحقاً عند درجة حرارة ملائمة، على سبيل المثال عند 30°C . وبعد التحميض إلى درجة حموضة تتراوح من ٩,٥ إلى ١١، ويفضل تقريباً $10,5^\circ\text{C}$ ، باستخدام حمض ملائم أو محلول ملائم لضبط درجة الحموضة، مثل HCl، يتم إجراء الترسيب والفصل كما وصف بالنسبة للأكسدة عند C_1 .

ويتم إجراء الفسفة وفقاً لأية عملية معروفة لأولئك المتمرسين في التقنية. وتشمل إحدى العمليات الممكنة إذابة الدكسترين dextrin في الماء مع مادة مفاعلة للفسفة phosphating reagent والحصول على قيمة درجة حموضة تتراوح من ٢ إلى ٦، ويفضل تقريباً ٣. وتكون المواد المفاعلة للفسفة الملائمة للاستخدام عبارة عن أي مواد مفاعلة معروفة، خليط من فوسفات الصوديوم ثنائية الهيدروجين sodium dihydrogen phosphate وفوسفات الهيدروجين ثنائية الصوديوم disodium hydrogen phosphate بنسبة جزيئية molar ratio تتراوح من ١:٠,٥ إلى ١:٢,٥، ويفضل على سبيل المثال استخدام نسبة مقدارها ١:١,٨. ويمكن ترسيب محلول التفاعل باستخدام إيثانول ethanol، ميثانول methanol أو أسيتون acetone، على سبيل المثال، ويمكن فصل الراسب وتجفيفه، أو يتم تركيز محلول التفاعل إلى الجفاف بواسطة التبخير، على سبيل المثال في مبخّر دوار rotary evaporator، وتجفيفه لاحقاً، يفضل عند درجة حرارة مرتفعة وفي خواء. وبعد الطحن، يسخن الناتج وهو في حالة جافة، على سبيل المثال إلى درجة حرارة تتراوح من 120°C إلى 180°C ، ويفضل من 150°C إلى 170°C ، والأفضل في خواء، وبعد ذلك يطحن ثانية ومن ثم يذاب في الماء أو في مذيب ملائم، يفضل عند درجة حرارة مرتفعة تبلغ، على سبيل

المثال، ٥٠ م. ومن ثم يتم فصل المواد المتبقية عديمة الذوبان insoluble residues، على سبيل المثال بواسطة الفرز بالطرد المركزي centrifugation أو الترشيح، وينقى المحلول الناتج بواسطة الترشيح الغشائي من أجل إزالة أورثوفوسفات الحر free orthophosphate. ويمكن مراقبة عملية الترشيح بواسطة طيفيات الأشعة تحت الحمراء IR spectroscopy أو بقياس الموصلية conductivity measurement. وبعد إزالة كل مقدار الأورثوفوسفات orthophosphate، يركز المحلول باستخدام مبخر دوار ومن ثم يرسب ويفصل كما وصف بالنسبة للأسترة.

ويمكن الحصول على مشتقات مؤكسدة عند C_2/C_3 -oxidised derivatives بواسطة C_2/C_3 أكسدة، كما هو معروف للشخص المتمرس في التقنية، المالتودكسترين maltodextrin المؤكسد عند C_1 باستخدام عامل أكسدة oxidising agent ملائم مثل NaOCl أو $NaIO_4 / NaOCl_2$. ويتم إجراء الأكسدة، على سبيل المثال، في محلول مائي أو في مذيب ملائم مثل ثنائي مثيل فورماميد dimethylformamide، فورماميد formamide، ثنائي مثيل كبريتوكسيد dimethyl sulfoxide أو حمض الأسيتيك acetic acid، عند درجة حرارة الغرفة، مع التسخين أو التبريد. وعندما يستخدم الماء كمذيب، يحدث التفاعل عند درجة حموضة ثابتة قاعدية بدرجة طفيفة تتراوح من ٧,٥ إلى ٩,٥، ويفضل من ٨,٥ إلى ٩,٥، على سبيل المثال باستخدام هيبوكلوريت الصوديوم sodium hypochlorite عند ٥٠ م تقريباً. ومن ثم يتم ضبط درجة الحموضة إلى قيمة متعادلة، على سبيل المثال عن طريق إضافة HCl، ويتم ترسيب الناتج لاحقاً وفصله كما وصف بالنسبة للأسترة.

وباستخدام مقادير مختلفة من المواد المفاعلة المعنية لعملية الاشتقاق، يمكن تحقيق درجات مختلفة من الإبدال الجزيئي. ويتم تعريف درجة الإبدال الجزيئي على أنها النسبة الجزيئية لوحدات الغلوكوز اللامائية anhydroglucose المشتقة إلى المقدار الكلي من وحدات الغلوكوز اللامائية anhydroglucose ضمن الجزيء.

ويتم فحص النواتج بواسطة طيفيات IR. وبهذه الطريقة يمكن تحديد بطريقة نوعية ما إذا تم إدخال المجموعة الوظيفية المرغوبة في المالتودكسترين maltodextrin. ويمكن مراقبة إدخال مجموعة كربوكسيل carboxyl group، على سبيل المثال، مجموعة أسيتيل acetyl group، مجموعة سكسينيل succinyl group أو مجموعة كربوكسي مثيل carboxymethyl بناءً على زيادة النطاق عند ١٧٤٠ سم^{-١} في طيف IR (اهتزاز إلكترونات التكافؤ valence vibration في $C=O$ لـ (COOR). ويمكن مراقبة الأكسدة عند C_2/C_3 الناجحة بناءً على زيادة النطاق عند ١٦٤٠ سم^{-١} (اهتزاز إلكترونات التكافؤ في $C=O$ لـ COO^-). ويمكن التأكد من إدخال مجموعة كبريتات sulfate عن طريق زيادة النطاقات عند ١٢٦٠ و ٨٣٠ سم^{-١} (اهتزاز إلكترونات التكافؤ لـ SO_4^{2-}). ويمكن

أيضاً التأكد من إدخال مجموعة فوسفات phosphate نوعياً عن طريق طيفيات الرنين النووي المغناطيسي باستخدام نظير الفوسفور ^{31}P -NMR spectroscopy. ويظهر أحادي فوسفات مرتبط بالبوليمر polymer-bound monophosphate في صورة إشارات عريضة عند تركيز يتراوح من حوالي صفر إلى ٢ جزء في المليون، بينما يظهر أحادي الفوسفات الحر free monophosphate إشارة حادة عند حوالي ٠,٧ جزء في المليون.

ويمكن إجراء التحديد الكمي لدرجة الإبدال الجزيئي بواسطة طيفيات الرنين النووي المغناطيسي باستخدام البروتونات ^1H -NMR spectroscopy أو طيفيات الرنين النووي المغناطيسي باستخدام نظير الكربون ^{13}C -NMR spectroscopy، عن طريق ربط شدة الإشارة التي تشير للمجموعة الوظيفية المدخلة بشدة إشارة المالتودكسترين maltodextrin التي لم تتأثر في عملية الاشتقاق. وفي حالة الفسفة، يمكن أيضاً إجراء التحديد الكمي لدرجة الإبدال الجزيئي بواسطة ICP-OES (طيفيات الابتعاث البصري باستخدام بلازما مقرونة حثياً Inductively Coupled Plasma-Optical Emission Spectroscopy، المحتوى الكلي للفوسفات phosphate) والاستشراب الأيوني ion chromatography (IC) المقرون مع قياس الموصلية (محتوى أحادي فوسفات الحر free monophosphate).

ولتحضير المتراكبات وفقاً للاختراع، يتم مفاعلة مركبات المالتودكسترين maltodextrin المشتقة المؤكسدة الناتجة في محلول مائي مع ملح من الحديد (III). ولتحقيق ذلك، يمكن فصل مركبات المالتودكسترين maltodextrin المشتقة المؤكسدة وإذابتها ثانية؛ ومع ذلك يمكن أيضاً استخدام المحاليل المائية الناتجة لمركبات المالتودكسترين maltodextrin المشتقة المؤكسدة مباشرة لمعالجتها لاحقاً باستخدام محاليل مائية تحتوي على الحديد (III).

ويمكن استخدام أملاح قابلة للذوبان في الماء من أحماض عضوية أو غير عضوية أو مخاليط منها مثل الهاليدات halides، على سبيل المثال الكلوريد chloride والبروميد bromide، أو أيونات الكبريتات sulfates بصفاتها أملاح تحتوي على حديد (III). ويفضل استخدام أملاح مقبولة فسيولوجياً physiologically acceptable salts. ويفضل بصفة خاصة استخدام محلول مائي من كلوريد الحديد iron(III) chloride.

ولقد تبين أن وجود أيونات الكلوريد chloride له تأثير مفيد على تكوين المتراكب. ويمكن إضافة أيونات الكلوريد chloride، على سبيل المثال، في صورة كلوريدات chlorides قابلة للذوبان في الماء، مثل كلوريدات الفلزات القلوية alkali metal chlorides، على سبيل المثال، كلوريد الصوديوم sodium chloride، كلوريد البوتاسيوم potassium chloride أو كلوريد الأمونيوم ammonium chloride.

ammonium chloride. وتعطى الأفضلية، كما ذكر، لاستخدام الحديد (III) iron في صورة كلوريد chloride.

ولإجراء التفاعل، يمكن مثلاً، خلط المحلول المائي من المالتودكسترين maltodextrin المؤكسد مع محلول مائي من ملح الحديد (III) iron. وعليه يفضل تطبيق الإجراء بحيث تكون قيمة درجة الحموضة لخليط المالتودكسترين maltodextrin المؤكسد وملح الحديد (III) iron أثناء وبعد الخلط مباشرة منخفضة بشكل كبير في البداية أو تكون منخفضة بما يكفي بحيث لا يحدث تفاعل حلمأة hydrolysis ملح الحديد (III) iron، على سبيل المثال ٢ أو أقل، من أجل تفادي الترسيب غير المرغوب لهيدروكسيدات الحديد iron hydroxides. وعند استخدام كلوريد الحديد (III) iron chloride، فليس من الضروري بوجه عام إضافة حمض acid لأن المحاليل المائية من كلوريد الحديد (III) iron chloride تكون حمضية كافية بحد ذاتها. وعند حدوث الخلط، يمكن رفع قيمة درجة الحموضة، على سبيل المثال، إلى قيم لا تقل عن ٥، على سبيل المثال تصل إلى ١١، ١٢، ١٣ أو ١٤. ويفضل رفع قيمة درجة الحموضة بشكل بطيء أو تدريجياً، ويمكن أن يتم ذلك، على سبيل المثال، أولاً عن طريق إضافة قاعدة ضعيفة، على سبيل المثال إلى إن يتم الحصول على درجة حموضة تبلغ ٣ تقريباً؛ ويمكن أن تتم المعادلة اللاحقة بعد ذلك باستخدام قاعدة أقوى. وتكمن القواعد الضعيفة الملائمة، على سبيل المثال، في مركبات كربونات أو بيكربونات الفلزات القلوية أو فلزات الأتربة القلوية alkali or alkaline earth carbonates or bicarbonates مثل كربونات أو بيكربونات الصوديوم والبوتاسيوم sodium and potassium carbonate or bicarbonate، أو أمونيا ammonia. وتكمن القواعد القوية، على سبيل المثال، في هيدروكسيدات الفلزات القلوية أو فلزات الأتربة القلوية alkali or alkaline earth hydroxides، مثل هيدروكسيد الصوديوم sodium hydroxide، هيدروكسيد البوتاسيوم potassium hydroxide، هيدروكسيد الكالسيوم calcium hydroxide أو هيدروكسيد المغنيسيوم magnesium hydroxide.

ويمكن تعزيز حدوث التفاعل بالتسخين. على سبيل المثال، يمكن استخدام درجات حرارة تبدأ من ١٥°م وتصل إلى درجة الغليان boiling temperature. ويفضل رفع درجة الحرارة تدريجياً. فمثلاً، يمكن إجراء التسخين أولاً إلى درجة حرارة تتراوح تقريباً من ١٥°م إلى ٧٠°م ومن ثم يمكن رفع درجة الحرارة تدريجياً حتى تصل إلى درجة الغليان.

وتتراوح أزمان التفاعل، على سبيل المثال، من ١٥ دقيقة إلى عدة ساعات، على سبيل المثال، من ٢٠ دقيقة إلى ٤ ساعات، على سبيل المثال من ٢٥ إلى ٧٠ دقيقة، على سبيل المثال من ٣٠ إلى ٦٠ دقيقة.

ويمكن أن يحدث التفاعل في مدى حمضي ضعيف، على سبيل المثال، عند قيم درجة حموضة تتراوح من ٥ إلى ٦. ومع ذلك، فقد تبين أنه من المفيد، مع أنه ليس ضرورياً، رفع قيمة درجة الحموضة إلى قيم أعلى، تصل إلى ١١، ١٢، ١٣ أو ١٤، عند تكوين المتراكب. ولإكمال التفاعل، يمكن لاحقاً خفض قيمة درجة الحموضة بصورة إضافية، على سبيل المثال إلى القيمة المذكورة آنفاً التي تتراوح من ٥ إلى ٦، عن طريق إضافة حمض acid. وكأحماض acids يمكن استخدام الأحماض العضوية أو غير العضوية inorganic or organic acids أو مخاليطها، وخصوصاً أحماض هيدروهاليك hydrohalic acids، مثل كلوريد الهيدروجين hydrogen chloride أو حمض الهيدروكلوريك المائي aqueous hydrochloric acid.

وكما ذكر آنفاً، يتم تعزيز تكوين المتراكب عموماً بالتسخين. فمثلاً، في التجسيد المفضل حيث تزيد قيمة درجة الحموضة خلال التفاعل إلى أمداء تتراوح من قيمة أكبر من ٥ إلى ١١ أو ١٤، يمكن أولاً إجراء التفاعل عند درجات حرارة منخفضة تتراوح من ١٥ إلى ٧٠°م، على سبيل المثال من ٤٠ إلى ٦٠°م، على سبيل المثال عند ٥٠°م تقريباً، وعليه، بعد خفض قيمة درجة الحموضة مرة أخرى إلى قيم لا تقل مثلاً عن ٥، يتم إجراء تسخين تدريجي إلى درجات حرارة تبدأ عند قيمة تزيد عن ٥٠°م حتى بلوغ إلى درجة الغليان.

وتتراوح أزمان التفاعل من ١٥ دقيقة إلى عدة ساعات ويمكن أن تتغير بناءً على درجة حرارة التفاعل. وعند إجراء العملية مع استخدام قيم درجات الحموضة التي تزيد عن ٥ بصورة مؤقتة، يمكن أن تتم العملية عند قيمة درجة الحموضة المرتفعة لزمن يتراوح من ١٥ إلى ٧٠ دقيقة، على سبيل المثال، من ٣٠ إلى ٦٠ دقيقة، مثلاً عند درجات حرارة لا تزيد عن ٧٠°م، ومن ثم، بعد خفض قيمة درجة الحموضة إلى قيمة لا تقل عن ٥، يتم إجراء التفاعل لزمن إضافي يتراوح من ١٥ إلى ٧٠ دقيقة، على سبيل المثال، من ٣٠ إلى ٦٠ دقيقة، عند درجات حرارة لا تزيد مثلاً عن ٧٠°م، وبشكل اختياري لزمن إضافي يتراوح من ١٥ إلى ٧٠ دقيقة، على سبيل المثال، من ٣٠ إلى ٦٠ دقيقة، عند درجات حرارة مرتفعة تصل إلى درجة الغليان.

وعند إجراء التفاعل، يمكن، مثلاً، تبريد المحلول الناتج، إلى درجة حرارة الغرفة وتخفيفه وترشيحه اختياريًا. وبعد التبريد، يمكن ضبط قيمة درجة الحموضة إلى نقطة متعادلة أو أقل بشكل طفيف، مثلاً إلى قيم تتراوح من ٥ إلى ٧، عن طريق إضافة حمض acid أو قاعدة. وكأحماض acids أو قواعد bases، يمكن مثلاً استخدام تلك المذكورة آنفاً للتفاعل. وتتقى المحاليل الناتجة ويمكن استخدامها مباشرة لتحضير الأدوية. إلا أنه يمكن أيضاً فصل متراكبات الحديد (III) iron من المحلول، مثلاً بالترسيب باستخدام كحول alcohol، مثل ألكانول alkanol، على سبيل المثال

إيثانول ethanol. ويمكن أيضاً إجراء عملية الفصل بواسطة التجفيف بالرش. ويمكن إجراء التنقية بطريقة تقليدية، وخصوصاً لإزالة الأملاح. ويمكن إجراء ذلك، مثلاً، بواسطة التناضح العكسي reverse osmosis، ويمكن إجراء التناضح العكسي هذا، مثلاً قبل التجفيف بالرش أو قبل الاستخدام المباشر في الأدوية.

٥ ويكون لمتراكبات الكربوهيدرات carbohydrate والحديد iron (III) الناتجة، على سبيل المثال، محتوى حديد iron يتراوح من ١٠ إلى ٤٠% وزن/وزن، وبصفة خاصة من ٢٠ إلى ٣٥% وزن/وزن. وتكون قابلة للذوبان في الماء بسهولة. ويمكن تحضير محاليل مائية متعادلة منها لها محتوى حديد iron يتراوح مثلاً من ١% وزن/حجم إلى ٢٠% وزن/حجم. ويمكن تعقيم هذه المحاليل بواسطة الحرارة. ويتراوح المتوسط الوزني للأوزان الجزيئية weight-average molecular weight الذي يرمز له بـ M_w للمتراكبات التي تم الحصول عليها بهذه الكيفية، على سبيل المثال، من ٨٠ كيلودالتون إلى ٨٠٠ كيلودالتون، ويفضل من ٨٠ إلى ٦٥٠ كيلودالتون، ويفضل بصفة خاصة أن لا يزيد عن ٣٥٠ كيلودالتون (كما حدد بواسطة الاستشراب بالإنفاز الهلامي gel permeation chromatography (GPC)، كما وصف على سبيل المثال من قبل غايسر Geisser ومعاونيه في المرجع Section 42(II), 12, 1439-1452 (1992), *Arzneim. Forsch/Drug Res.* (2.2.5).

١٥ وكما ذكر آنفاً، يمكن تحضير محاليل مائية من المتراكبات وفقاً للاختراع. وتكون هذه المحاليل ملائمة للاستخدام بصفة خاصة في الإعطاء غير المعوي. إلا أنه يمكن أيضاً إعطاؤها عن طريق الفم أو موضعياً topically. ويمكن تعقيمها عند درجات حرارة مرتفعة، على سبيل المثال لا تقل عن ١٢١°م، وعند أزمان تلامس contact times قصيرة لا تقل عن ١٥ دقيقة على أن يتم تحقيق الشرط المتمثل في أن يكون $F_0 \leq 1.5$. ويمثل F_0 زمن المعالجة treatment time بالدقائق عند درجة حرارة متغيرة يقابل زمن المعالجة بالدقائق عند ١٢١°م المحسوب بالنسبة لكائن دقيق microorganism مثالي له معامل درجة حرارة temperature coefficient لتحلل جرثومي microbial decomposition يساوي ١٠. وفي بعض الحالات ينبغي ترشيح المستحضرات التي عرفت حتى الآن ترشيحاً معقماً عند درجة حرارة الغرفة و/أو إضافة مواد حافظة preservatives إليها، مثل كحول البنزيل benzyl alcohol أو الفينول phenol. ولا تعتبر خطوات المعالجة أو إضافة المواد المضافة هذه ضرورية وفقاً للاختراع. ويمكن إدخال محاليل المتراكبات مثلاً في أمبولات ampoules. على سبيل المثال، يمكن إدخال محاليل يتراوح تركيزها من ١ إلى ٢٠% وزناً، على سبيل المثال ٥% وزناً، في أوعية مثل أمبولات أو قوارير vials ذات سعة تتراوح من ٢

إلى ١٠٠ مل، مثلاً لا تزيد عن ٥٠ مل. ويمكن إجراء عملية تحضير المحاليل القابلة للإعطاء بشكل غير معوي بطريقة تقليدية، اختياريًا مع استخدام مواد مضافة تستخدم عادة في المحاليل المعدة للإعطاء غير المعوي. ويمكن إعداد المحاليل بحيث يمكن إعطاؤها بهذه الصورة عن طريق الحقن injection أو كمحلول تسريب infusion، على سبيل المثال في محلول ملحي saline solution. وبالنسبة للإعطاء الفموي أو الموضعي، يمكن إعداد المستحضرات باستخدام سواغات excipients ومواد مساعدة auxiliary substances تقليدية ملائمة.

وعليه، يزود الاختراع أيضاً أدوية ملائمة وخصوصاً لإعطائها بطريقة غير معوية، داخل الوريد intravenously وداخل العضل intramuscularly وإعطائها أيضاً موضعياً أو عن طريق الفم، ويمكن استخدامها بصورة خاصة لمعالجة حالات الأنيميا الناشئة عن نقص الحديد iron. ولذلك، يكفل الاختراع أيضاً استخدام متراكبات مشتقة من الحديد iron (III) والكربوهيدرات carbohydrate وفقاً للاختراع في معالجة حالات الأنيميا الناشئة عن نقص الحديد iron والوقاية منها أو في تحضير الأدوية وخصوصاً لاستخدامها في معالجة حالات الأنيميا الناشئة عن نقص الحديد iron بشكل غير معوي. وتعتبر الأدوية ملائمة لاستخدامها في المعالجة البيطرية والبشرية. ووفقاً للاختراع، يمكن للمرة الأولى تحضير متراكبات حديد iron من مشتقات المالتودكسترين maltodextrin.

وبالمقارنة مع متراكبات الحديد iron والمالتودكسترين maltodextrin المعروفة من طلب براءة الاختراع الدولي رقم ٢٠٠٤/٠٣٧٨٦٥، تتيح المتراكبات المشتقة من الحديد iron والمالتودكسترين maltodextrin وفقاً للاختراع الضبط المحدد والدقيق للوزن الجزيئي على مدى واسع للحصول على أوزان جزيئية أعلى، والذي كان غير ممكن في المتراكبات المعروفة.

وتظهر معظم المتراكبات المشتقة من الحديد iron والمالتودكسترين maltodextrin حركات انحلال ثابتة تقريباً virtually unchanged degradation kinetics ($\Theta = 0,5$) بالمقارنة مع متراكبات الحديد iron والمالتودكسترين maltodextrin المعروفة من طلب براءة الاختراع الدولي رقم ٢٠٠٤/٠٣٧٨٦٥.

وتظهر معظم متراكبات المالتودكسترين maltodextrin المشتقة ثباتاً متزايداً باتجاه الانحلال الإنزيمي enzymatic degradation بواسطة الأميلاز amylase بالمقارنة مع المالتودكسترين maltodextrin غير المشتق، وهذا يمكنه أن يعزز انحلال المتراكبات المشتقة من الحديد iron والمالتودكسترين maltodextrin وفقاً للاختراع بشكل مؤخر ومنتظم في الجسم. وتصل معدلات إنتاج الحديد iron yields للمتراكبات المشتقة وفقاً للاختراع إلى نسبة

مقدارها ١٠٠% (وخصوصاً في حالة المتراكبات المشتقة المكبرثة sulfated complex derivatives)، مقارنة مع النسبة المتزاوجة من ٨٧ إلى ٩٣% في المتراكبات المشتقة من الحديد iron والمالتودكسترين maltodextrin المعروفة، وهذه ميزة اقتصادية من ناحية الإنتاج على نطاق تجاري.

٥ الوصف التفصيلي

الأمثلة

في الوصف الحالي والأمثلة التالية، تم تحديد المكافئات الدكستروزية على أساس القياس الوزني gravimetrically. ولتحقيق هذه الغاية، يتم مفاعلة مركبات المالتودكسترين maltodextrin في محلول مائي مع محلول فهلنج Fehling ' s solution، عند درجة الغليان. ويحدث التفاعل بطريقة كمية، أي، حتى يتوقف اختفاء لون محلول فهلنج. وتم تجفيف أكسيد النحاس (I) copper(I) oxide المترسب حتى بلوغ وزن ثابت عند ١٠٥°م وحدد على أساس القياس الوزني. وتم حساب محتوى الغلوكوز glucose (المكافئ الدكستروزي) من القيم الناتجة في صورة نسبة مئوية من وزن مادة المالتودكسترين maltodextrin الجافة. فعلى سبيل المثال، يمكن العمل بالمحاليل التالية: ٢٥ مل من محلول فهلنج I، مخلوط مع ٢٥ مل محلول فهلنج II؛ ١٠ مل من محلول المالتودكسترين maltodextrin المائي (١٠% مول/حجم) (محلول فهلنج I: عبارة عن ٣٤,٦ غم من كبريتات النحاس (II) copper(II) sulfate المذابة في ٥٠٠ مل من الماء؛ محلول فهلنج II: عبارة عن ١٧٣ غم من طرطرات الصوديوم والبوتاسيوم potassium sodium tartrate و ٥٠ غم من هيدروكسيد الصوديوم sodium hydroxide، مذابة في ٤٠٠ مل من الماء).

وتوضح أدناه الطرق والأجهزة المستخدمة لتحديد الخواص المعنية لمشتقات المالتودكسترين

maltodextrin ومتراكبات الحديد iron.

¹H-NMR: جهاز من نوع بروكر أفانس-٤٠٠ Bruker Avance-400، ٤٠٠ ميغاهرتز، محلول في D₂O بالرجوع إلى H₂O

¹³C-N MR : جهاز من نوع بروكر أفانس-٤٠٠ Bruker Avance-400، ١٠٠ ميغاهرتز، محلول في D₂O بالرجوع خارجياً إلى حمض ثلاثي مثيل سليل-رباعي دوتريوم-بروبيونيك trimethylsilyl-tetraduteropropionic acid

³¹P-NMR: جهاز من نوع بروكر أفانس-٤٠٠ Bruker Avance-400، ١٦٢ ميغاهرتز، محلول

في D₂O بالرجوع خارجياً إلى حمض H₃PO₄ مركز

IR: جهاز من نوع FT-IR بركن إلر ١٧٢٥ إكس FT-IR Perkin Elmer 1725x، باستخدام

كريات KBr

ICP-OES: جهاز من نوع هوريبا جوبين وايفون ألتيم ٢ Horiba Jobin Yvon Ultima 2، عينة مذابة في H_2O

IC: جهاز من نوع متروم ٧٣٣ آي سي سيباريشن سنتر Metrohm 733 IC Separation Center (يشتمل على كاشف موصلية conductivity detector)، عينة مذابة في H_2O

GPC: مضخة استشراب بسائل عالي الأداء HPLC pump من نوع ووترز ٥١٥ Waters 515، كاشف دليل انكسار Refractive Index Detector من نوع ووترز ٢٤١٠ Waters 2410، عينة مذابة في H_2O ، استخدم البوليلولان pullulan كمعيار

تحديد M_w : انظر GPC

تحديد M_n : انظر GPC

محتوى Fe: تحديد كمي بالمعايرة titrimetric determination باستخدام EDTA (انظر على سبيل المثال (Jander Jahr, Massanalyse 15th Edition)

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

مقياس ضوء طيفي spectral photometer من نوع أناليسيس جينا سبيكورد ٢٠٥ Analysis Jena Specord 205

درجة الانحلال ٥٠% ($\Theta = 0,5$)

معدل إنتاج الحديد iron: مقدار Fe المفصول بوحدة غم/مقدار Fe المستخدم بوحدة غم
المثال ١

تحضير مالتودكسترين maltodextrin مؤكسد عند C_1

تم إذابة ٢٥٠ غم من مالتودكسترين maltodextrin له مكافئ دكستروزي مقداره ١٢ في ٧٥٠ مل من الماء. وتم إضافة ١,٤ غم من NaBr، وتم معايرة مقدار بلغ ٧٨,٤ غم من محلول NaOCl (يحتوي على كلور فعال active chlorine بنسبة تتراوح من ١٤ إلى ١٦% وزناً) خلال فترة بلغت ٣٠ دقيقة، وأقيمت درجة الحموضة عند قيمة ثابتة بلغت ٩,٥ ($\pm 0,5$) عن طريق إضافة NaOH تركيزه ٣٠% وزناً. وبعد ذلك، تم ضبط درجة الحموضة إلى قيمة مقدارها ٧,٠ باستخدام HCl (بتركيز مقداره ٢٠% وزناً)، وتم ترسيب الناتج بإضافة إيثانول ethanol (بتركيز مقداره ٩٢% وزناً) بنسبة حجمية volume ratio بلغت ٦:١ (المحلول:الإيثانول ethanol). وتم

فصل الناتج عن طريق تصفيقه من المحلول الطافي وجفف لمدة بلغت ٢٤ ساعة عند درجة حرارة بلغت ٥٠°م وضغط بلغ ١٢٥ ملي بار.

المثال ٢

تحضير مالتودكسترين maltodextrin مؤكسد عند C_1

تم إذابة ١٠٠ غم من مالتودكسترين maltodextrin (له مكافئ دكستروزي مقداره ٩,٦، كما تم تحديده على أساس القياس الوزني) عند ٢٥°م، مع التقليب، في ٣٠٠ مل من الماء وتم أكسدته عند درجة حموضة بلغت ١٠ عن طريق إضافة ٣٠ غم من محلول هيبوكلوريت الصوديوم sodium hypochlorite (يحتوي على كلور فعال active chlorine بنسبة تتراوح من ١٤ إلى ١٦%) وزناً) وفصل الناتج وجفف كما في المثال ١.

المثال ٣

تحضير مالتودكسترين maltodextrin مؤكسد عند C_1

تم إذابة خليط من ٤٥ غم من مالتودكسترين maltodextrin (له مكافئ دكستروزي مقداره ٦,٦، كما تم تحديده على أساس القياس الوزني) و ٤٥ غم من مالتودكسترين maltodextrin (له مكافئ دكستروزي مقداره ١٤,٠، كما تم تحديده على أساس القياس الوزني) عند ٢٥°م، مع التقليب، في ٣٠٠ مل من الماء وتم أكسدته عند درجة حموضة بلغت ١٠ عن طريق إضافة ٢٥ غم من محلول هيبوكلوريت الصوديوم sodium hypochlorite (يحتوي على كلور فعال active chlorine بنسبة تتراوح من ١٤ إلى ١٦% وزناً) وفصل الناتج وجفف كما في المثال ١.

الأمثلة من ٤ إلى ٧

الأسئلة

تم إذابة ٢٠٠ غم من المالتودكسترين maltodextrin الذي تم الحصول عليه في المثال ١ (١,٢٣ مول من غلوكوز لامائي anhydroglucose) عند ٢٥°م في ٦٦٠ مل من الماء، وتم ضبط درجة الحموضة إلى قيمة بلغت ٨,٥ باستخدام NaOH تركيزه ٣٠% وزناً. وتم إضافة أنهيدريد أسيتيك acetic anhydride بمعدل بلغ ١,٧ مل/دقيقة بمقادير مختلفة مبينة في الجدول ١، وأقيت درجة الحموضة عند قيمة ثابتة بلغت ٨,٥ ($\pm ٠,٥$) عن طريق إضافة NaOH تركيزه ٣٠% وزناً. وقلب المحلول لمدة ساعة واحدة عند درجة حموضة ثابتة بلغت ٨,٥ ($\pm ٠,٥$) ومن ثم ضبطت درجة الحموضة إلى قيمة مقدارها ٧,٠ باستخدام HCl بتركيز مقداره ٢٠% وزناً. وتم ترسيب الناتج باستخدام إيثانول ethanol (بتركيز مقداره ٩٢% وزناً) بنسبة حجمية بلغت ٦:١ (المحلول:الإيثانول ethanol). وتم فصل الناتج عن طريق تصفيقه من المحلول الطافي وجفف لمدة

بلغت ٢٤ ساعة عند درجة حرارة بلغت ٥٠°م وضغط بلغ ١٢٥ ملي بار.
وعن طريق تغيير مقدار أنهيدريد الأسيتيك acetic anhydride المضاف، تم الحصول على درجات مختلفة من الأسئلة. والنتائج مبينة في الجدول ١.

الجدول ١

المثال	عدد مكافئات Ac_2O (على أساس مقدار الغلوكوز اللازمي anhydroglucose)	درجة الإبدال الجزيئي (^1H-NMR)	معدل الإنتاج [%] (عدد مولات الناتج المفصول/عدد مولات الغلوكوز اللازمي anhydroglucose المستخدم)
٤	١	٠,٨٤	٢٤
٥	٠,٦٧	٠,٦١	٦٥
٦	٠,٣٣	٠,٣١	٦٩
٧	٠,١٦	٠,١٤	٧٤
١	-	غير مشتق	٨٤

ونتيجة للأسئلة، ازدادت ذوبانية مشتق المالتودكسترين maltodextrin في الإيثانول ethanol، مما أدى إلى انخفاض معدل الإنتاج مع زيادة درجة الإبدال.
وتم تحديد درجة الأسئلة degree of acetylation نوعياً عن طريق طيفيات IR وكمياً عن طريق طيفيات NMR.

ويمكن مراقبة عملية الأسئلة بواسطة طيفيات IR بناءً على زيادة النطاق عند ١٧٤٠ سم^{-١} (اهتزاز إلكترونات التكافؤ في $C=O$ لـ $COOR$). وتم تحديد درجة الأسئلة الجزيئية بواسطة طيفيات ^1H-NMR بناءً على نسبة شدة إشارة CH_3 عند ٢,٣-٢,٠ جزء في المليون (مجموعة أسيتيل acetyl) إلى شدة الإشارة عند ٤,٥-٣,٠ جزء في المليون وعند ٦-٥ أجزاء في المليون (٧ بروتونات من مجموعة الغلوكوز اللازمي anhydroglucose).

الأمثلة من ٨ إلى ١١

السكسنة succinylation

تم إذابة ٢٠٠ غم من المالتودكسترين maltodextrin المؤكسد عند C_1 الذي تم الحصول عليه في المثال ١ في ٦٥٥ مل من الماء. وتم ضبط درجة الحموضة إلى قيمة بلغت ٨,٥ باستخدام NaOH تركيزه ٣٠% وزناً. وتم إضافة أنهيدريد سكسينيك succinic anhydride على دفعات عند ٢٥°م خلال ساعة واحدة، وأقيمت درجة الحموضة عند قيمة ثابتة بلغت ٨,٥ ($\pm ٠,٥$)

عن طريق إضافة NaOH تركيزه ٣٠% وزناً. ومن ثم ضبطت درجة الحموضة إلى قيمة مقدارها ٧,٠ عن طريق إضافة HCl بتركيز مقداره ٢٠% وزناً. وتم ترسيب الناتج باستخدام إيثانول ethanol (بتركيز مقداره ٩٢% وزناً) بنسبة حجمية ١:٦. وتم فصل الناتج عن طريق تصفيقه من المحلول الطافي وجفف لمدة بلغت ٢٤ ساعة عند درجة حرارة بلغت ٥٠°م وضغط بلغ ١٢٥ ملي بار.

وعن طريق تغيير المقدار المضاف من أنهيدريد السكسينيك succinic anhydride، تم الحصول على درجات مختلفة من السكسنة. والنتائج مبينة في الجدول ٢.

الجدول ٢

المثال	عدد مكافئات أنهيدريد السكسينيك succinic anhydride (على أساس مقدار الجلوكوز اللامائي anhydroglucose)	درجة الجزيئي (NMR)	الإبدال (H- ¹)	معدل الإنتاج [%] (عدد مولات الناتج المفصول/عدد مولات الجلوكوز اللامائي anhydroglucose المستخدم)
٨	٠,١٧	٠,١٥		٧٤
٩	٠,٠٨	٠,٠٧		٨٢
١٠	٠,٠٤	٠,٠٣		٨٤
١١	٠,٠٢	٠,٠٢		٧٠
١	-	غير مشتق		٨٤

لم تؤثر عملية السكسنة بشكل كبير على ذوبانية المالتودكسترين maltodextrin المؤكسد. ويمكن مراقبة عملية السكسنة نوعياً عن طريق طيفيات IR بناءً على زيادة النطاق عند ١٧٤٠ سم⁻¹ (اهتزاز إلكترونات التكافؤ في C=O في COOR/COOH). وتم تحديد درجة السكسنة الجزيئية بواسطة طيفيات ¹H-NMR بناءً على نسبة شدة إشارتي CH₂ عند ٢,٧-٢,٤ جزء في المليون (مجموعة سكسينيل succinyl) إلى شدة الإشارة عند ٣,٠-٤,٥ جزء في المليون وعند ٥-٦ أجزاء في المليون (٧ بروتونات من مجموعة الجلوكوز اللامائي anhydroglucose).

الأمثلة من ١٢ إلى ١٦

المثيلة الكربوكسيلية

تم إذابة ٢٠٠ غم من المالتودكسترين maltodextrin المؤكسد عند C₁ الذي تم الحصول عليه في المثال ١ في ٦٦٠ مل من الماء. وتم إضافة ١١٨ غم من NaOH صلب لضبط درجة الحموضة إلى قيمة تتراوح من ١٣ إلى ١٤. وتم إضافة حمض كلورواستيك chloroacetic acid

على دفعات خلال ٢٠ دقيقة، وبعد ذلك أجري تقليب عند ٢٥°م لمدة ٣ ساعات. ومن ثم ضبطت درجة الحموضة إلى قيمة مقدارها ٧,٠ بإضافة HCl بتركيز مقداره ٢٠% وزناً، وتم ترسيب الناتج باستخدام إيثانول ethanol (بتركيز مقداره ٩٢% وزناً) بنسبة حجمية ١ : ٦ المحلول: الإيثانول ethanol بلغت ١ : ٦. وتم فصل الناتج عن طريق تصفيقه من المحلول الطافي وجفف لمدة بلغت ٢٤ ساعة عند درجة حرارة بلغت ٥٠°م وضغط بلغ ١٢٥ ملي بار.

وعن طريق تغيير المقدار المضاف من حمض كلوروأسيستيك chloroacetic acid، تم الحصول على درجات مختلفة من المثيلة الكربوكسيلية. والنتائج مبينة في الجدول ٣.

الجدول ٣

المثال	عدد مكافئات حمض كلوروأسيستيك (على أساس اللامائي) chloroacetic acid مقدار الغلوكوز (anhydroglucose)	درجة الجزيئي (NMR)	الإبدال (H- ¹)	معدل الإنتاج [%] (عدد مولات الناتج المفصول/عدد مولات الغلوكوز اللامائي anhydroglucose المستخدم)
١٢	٠,٣٥	٠,٠٣٤	٦٣	
١٣	٠,٢٣	٠,٠٢٤	٦٣	
١٤	٠,١٨	٠,٠١٧	٧٦	
١٥	٠,٠٩	٠,٠١٤	٦٤	
١٦	٠,٠٥	٠,٠٠٨	٦٣	
١	-	غير مشتق	٨٤	

لم تؤثر درجات المثيلة الكربوكسيلية المتحققة بشكل كبير على ذوبانية المالتودكسترين maltodextrin المؤكسد.

ولا يمكن مراقبة عملية المثيلة الكربوكسيلية عن طريق طيفيات IR بسبب درجات الإبدال المنخفضة في هذه الأمثلة. (لم يظهر نطاق واضح عند ١٧٤٠ سم⁻¹ بالنسبة لاهتزاز إلكترونات التكافؤ في C=O). وتم تحديد درجة المثيلة الكربوكسيلية الجزيئية degree of molar carboxymethylation بواسطة طيفيات H-NMR¹ بناءً على نسبة شدة إشارة بروتونات الزمير anomeric protons عند ٥,٦ جزء في المليون (مجموعة الغلوكوز اللامائي anhydroglucose التي أجريت لها مثيلة كربوكسيلية) إلى شدة إشارة بروتونات الزمير المصعدي عند ٤,٨-٥,٨ جزء في المليون (مجموعة الغلوكوز اللامائي anhydroglucose بدون اشتقاق).

الأمثلة من ١٧ إلى ٢٠ الكبرية تم إذابة ٢٠٠ غم من المالتودكسترين maltodextrin المؤكسد عند C₁ الذي تم الحصول عليه في المثال ١ في ٦٠٠ مل من الماء وسخن إلى درجة حرارة مقدارها

٣٠ م. وتم إضافة مترابك من ثلاثي مثيل أمين- SO_3 trimethylamine complex SO_3 وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة مقدارها ٣٠ م لمدة ٣٠ دقيقة (وخلال هذه المدة تحول المعلق إلى محلول). وتم إضافة NaOH تركيزه ٤٠% وزناً (١,٧ مكافئ، على أساس المقدار الجزيئي من مترابك ثلاثي مثيل أمين- SO_3 trimethylamine complex، يقابل ١٨-١٤١ مل اعتماداً على درجة الإبدال) بمعدل بلغ ٢,٨ مل/دقيقة، وقلب المحلول عند درجة حرارة مقدارها ٣٠ م لمدة ٢,٥ ساعة. وضبطت درجة الحموضة إلى قيمة مقدارها ١٠,٥ بإضافة HCl بتركيز مقداره ٢٠% وزناً. وتم ترسيب الناتج باستخدام إيثانول ethanol بتركيز مقداره ٩٢% وزناً بنسبة حجمية لـ المحلول:الإيثانول ethanol تراوحت من ٧:١ إلى ٨:١. وتم فصل الناتج عن طريق تصفيقه من المحلول الطافي وجفف لمدة بلغت ٢٤ ساعة عند درجة حرارة بلغت ٥٠ م وضغط بلغ ١٢٥ ملي بار.

وعن طريق تغيير المقدار المضاف من مترابك ثلاثي مثيل أمين- SO_3 trimethylamine complex، تم الحصول على درجات مختلفة من الكبريتة. والنتائج مبينة في الجدول ٤.

الجدول ٤

المثال	عدد مكافئات المادة المفاعلة من SO_3 (على أساس مقدار الغلوكوز اللامائي anhydroglucose)	درجة الجزيئي (NMR)	الإبدال (1H -)	معدل الإنتاج [%] (عدد مولات الناتج المفصول/عدد مولات الغلوكوز اللامائي anhydroglucose المستخدم)
١٧	٠,٦٧	٠,٥٦		٩٨
١٨	٠,٣٤	٠,٢٧		٩٢
١٩	٠,١٧	٠,١٢		٩٣
٢٠	٠,٠٨	٠,٠٥		٨٦
١	-	غير مشتق		٨٤

١٥ ويعود سبب زيادة معدل إنتاج المالتودكسترين maltodextrin المؤكسد المكبريت إلى انخفاض ذوبانية الناتج في الإيثانول ethanol.

ويمكن مراقبة درجة الكبريتة نوعياً عن طريق طيفيات IR (بناءً على زيادة النطاقات عند ١٢٦٠ سم^{-١} و ٨٣٠ سم^{-١}، اهتزاز إلكترونات التكافؤ في SO_4^{2-}). وتم تحديد درجة الكبريتة الجزيئية بواسطة طيفيات ^{13}C -NMR بناءً على نسبة شدة إشارة C_1 عند ٩٦ جزء في المليون

(الجزيئات المكبرة) إلى شدة إشارة C_1 عند 10^3 جزء في المليون (الجزيئات غير المكبرة). الأمثلة من ٢١ إلى ٢٤ الفسفة تم إذابة 300 غم من المالتودكسترين maltodextrin المؤكسد عند C_1 الذي تم الحصول عليه في المثال ١، NaH_2PO_4 و Na_2HPO_4 (بنسبة جزيئية مقدارها ١:٨:١) في ١,٥ لتر من الماء وتم ضبط درجة الحموضة إلى قيمة مقدارها ٣,٥ باستخدام HCl بتركيز مقداره ٢٠% وزناً. وركز المحلول إلى الجفاف بواسطة التبخير في مبخّر دوار عند درجة حرارة بلغت 70°C وضغط بلغ 125 ملي بار. وجففت المادة المتبقية لمدة ١٦ ساعة عند درجة حرارة بلغت 50°C وضغط بلغ 125 ملي بار. وتم طحن هذا الناتج وتسخينه إلى درجة حرارة بلغت 160°C خلال مدة بلغت ٤ ساعات عند ضغط بلغ 750 ملي بار. وتم طحن هذه المادة مرة أخرى وأذيبت في الماء لمدة ساعة واحدة بنسبة وزنية weight ratio بلغت ٤:٤:١ (المادة الصلبة: الماء) عند درجة حرارة بلغت 50°C . وتم تبريد المحلول إلى درجة حرارة بلغت 25°C وتم فصل المواد المتبقية عديمة الذوبان عن طريق الفرز بالطرد المركزي (بسرعة بلغت ٥٥٠٠ دورة في الدقيقة لمدة ساعة واحدة).

ومن أجل إزالة الأورثوفوسفات orthophosphate الحر، تم ترشيح المحلول الناتج بواسطة الترشيح الغشائي باستخدام غشاء ترشيح دقيق nanofiltration membrane (من نوع نيتو-دنكو إن تي آر - Nitto-Denko NTR-7410 ٧٤١٠)، نسبة احتجاز $NaCl$ المتوسطة average $NaCl$ retention بلغت ١٠% عند ضغط مقداره ٢٢ بار ومعدل تدفق بلغ ١٨٠-٢١٠ لتر/ساعة. وتم مراقبة إزالة الأورثوفوسفات orthophosphate الحر بواسطة طيفيات IR للأجزاء المغسولة. وتم تركيز محلول المالتودكسترين maltodextrin المؤكسد والمفسفت إلى حجم بلغ لتر واحد في مبخّر دوار عند درجة حرارة بلغت 60°C وضغط تراوح من ٨٠-٢٥٠ ملي بار، ومن ثم تم ترسيب الناتج باستخدام إيثانول ethanol بنسبة حجمية لـ المحلول: الإيثانول ethanol بلغت ٦:١. وتم فصل الناتج عن طريق فرز المعلق بالطرد المركزي (بسرعة بلغت ٥٥٠٠ دورة في الدقيقة لمدة ساعة واحدة) وجفف لمدة بلغت ٢٤ ساعة عند درجة حرارة بلغت 50°C وضغط بلغ 125 ملي بار.

وعن طريق تغيير المقدار المضاف من خليط NaH_2PO_4 و Na_2HPO_4 بنسبة جزيئية مقدارها ١:٨:١، تم الحصول على درجات مختلفة من الفسفة. والنتائج مبينة في الجدول ٥. وتم تحديد درجة الإبدال الجزيئي بواسطة ICP-OES (طيفيات الابتعاث البصري باستخدام بلازما مقرونة حثياً، المحتوى الكلي للفوسفات phosphate) والاستشراب الأيوني المقرون مع قياس الموصلية (محتوى أحادي الفوسفات الحر free monophosphate).

وتم إجراء تحديد نوعي لمحتوى أحادي الفوسفات الحر free monophosphate عن طريق

طيفيات $^{31}\text{P-NMR}$. ويظهر أحادي فوسفات مرتبط بالبوليمر polymer-bound monophosphate في صورة إشارات عريضة في المنطقة ذات التركيز المتراوح من صفر إلى ٢ جزء في المليون، بينما يظهر أحادي الفوسفات الحر free monophosphate ذروة حادة عند حوالي ٠,٧ جزء في المليون. ويمكن أن تعود الإشارة العريضة عند ١٠ أجزاء في المليون إلى مجموعات أوليغوفوسفات oligophosphates.

الجدول ٥

المثال	عدد مكافئات PO_4 (على أساس مقدار الغلوكوز اللامائي anhydroglucose)	درجة الإبدال الجزيئي (ICP)	مقدار PO_4 الحر (جزء في المليون)	مقدار أوليغوفوسفات oligophosphates *** (جزء في المليون)	معدل الإنتاج [%] (عدد مولات الناتج المفصول/عدد مولات الغلوكوز اللامائي anhydroglucose المستخدم)
٢١	١,٨٥	٠,٢٥	٨٠	لم يحدد	٢٢
٢٢	* ٠,٥٥	٠,٠٨	١	٢٢	٢٢
٢٣	٠,٢٨	٠,٢٤	٢	٥٥	١٣
٢٤	** ٠,٢٣	٠,٠٨	٥٨	٥٢	١٨
١	غير مشتق	-	-	-	٨٤

* زمن التفاعل عند 160°C / ٧٤٠ ملي بار بلغ ١٦ ساعة وليس ٤ ساعات

** تم ترسيب محلول المالتودكسترين maltodextrin / الفوسفات phosphate باستخدام إيثانول ethanol بدلاً من تركيزه إلى الجفاف بواسطة التبخير

*** تم تحديد المحتوى بواسطة $^{31}\text{P-NMR}$

الأمثلة من ٢٥ إلى ٢٩

أكسدة عند C_2/C_3 (تصنيع على مرحلتين)

تم إذابة ٢٠٠ غم من المالتودكسترين maltodextrin المؤكسد عند C_1 الذي تم الحصول عليه في المثال ١ في ٦٠٠ مل من الماء وسخن المحلول إلى درجة حرارة مقدارها 50°C . وتم ضبط درجة الحموضة إلى قيمة تراوحت من ٨,٥ إلى ٩,٠ باستخدام HCl تركيزه ٢٠% وزناً، وتم إضافة مقدار بلغ ٢٠ غم من NaOCl (يحتوي على كلور فعال active chlorine بنسبة تتراوح من ١٤ إلى ١٦% وزناً) دفعة واحدة. وتم إضافة المقدار المتبقي من NaOCl بمعدل بلغ ٥,٨ مل/دقيقة، وأبقيت درجة الحموضة عند قيمة ثابتة بلغت ٨,٥ ($\pm 0,5$) عن طريق إضافة NaOH تركيزه ٣٠% وزناً. وقلب المحلول لمدة ساعة واحدة عند درجة حرارة مقدارها 50°C ودرجة حموضة

بلغت ٨,٥ (± ٠,٥). ومن ثم ضبطت درجة الحموضة إلى قيمة مقدارها ٧,٥ باستخدام HCl بتركيز مقداره ٢٠% وزناً. وتم ترسيب الناتج باستخدام إيثانول ethanol بتركيز مقداره ٩٢% وزناً بنسبة حجمية للمحلول: الإيثانول ethanol بلغت ٦:١. وتم فصل الناتج عن طريق تصفيقه من المحلول الطافي وجفف لمدة بلغت ٢٤ ساعة عند درجة حرارة بلغت ٥٠°م وضغط بلغ ١٢٥ ملي بار.

المثال ٣٠

أكسدة عند $C_1/C_2/C_3$ (تصنيع على مرحلة واحدة، اشتقاق في موضع التفاعل)

تم إذابة ٢٠٠ غم من مالتودكسترين maltodextrin له مكافئ دكستروزي مقداره ١٢ في ٦٦٠ مل من الماء وسخن المحلول إلى درجة حرارة مقدارها ٥٠°م. وتم إضافة ١,١ غم من NaBr، وتم معايرة مقدار بلغ ١٣٥,٢ غم من محلول NaOCl (يحتوي على كلور فعال active chlorine بنسبة تتراوح من ١٤ إلى ١٦% وزناً) خلال فترة بلغت ٣٠ دقيقة، وأبقيت درجة الحموضة عند قيمة ثابتة بلغت ٩,٥ (± ٠,٥) عن طريق إضافة NaOH تركيزه ٣٠% وزناً. وقلب المحلول لمدة ساعة واحدة عند درجة حرارة مقدارها ٥٠°م ودرجة حموضة بلغت ٩,٥ (± ٠,٥). ومن ثم ضبطت درجة الحموضة إلى قيمة مقدارها ٧,٥ باستخدام HCl بتركيز مقداره ٢٠% وزناً. وتم ترسيب الناتج باستخدام إيثانول ethanol بتركيز مقداره ٩٢% وزناً بنسبة حجمية للمحلول: الإيثانول ethanol بلغت ٦:١. وتم فصل الناتج عن طريق تصفيقه من المحلول الطافي وجفف لمدة بلغت ٢٤ ساعة عند درجة حرارة بلغت ٥٠°م وضغط بلغ ١٢٥ ملي بار.

وعن طريق تغيير المقدار المضاف من NaOCl (يحتوي على كلور فعال active chlorine بنسبة تتراوح من ١٤ إلى ١٦% وزناً)، تم الحصول على درجات مختلفة من الأكسدة الجزئية عند C_2/C_3 . والنتائج مبينة في الجدول ٦.

الجدول ٦

المثال	عدد مكافئات NaOCl	درجة الأكسدة الجزئية (^{13}C -) (NMR)	معدل الإنتاج [%] (عدد مولات الناتج المفصول/عدد مولات الغلوكوز اللامائي anhydroglucose المستخدم)
٢٥	٠,٤٨	٠,٠٤٢	٧٢
٢٦	٠,٢٤	٠,٠٢٢	٧١
٢٧	٠,١٢	٠,٠١٢	٨٨

٢٨	٠,٠٦	لا يمكن الكشف عنها	٧٥
٢٩	٠,٠٣	لا يمكن الكشف عنها	٧٨
٣٠	٠,١٢	٠,٠١٧	٨٩
١	-	غير مشتق	٨٤

كان التغير في معدل إنتاج النواتج بعد الفصل صغيراً.

تم التمكن من مراقبة درجة الأكسدة عند C_2/C_3 عن طريق طيفيات IR بناءً على زيادة النطاق عند 1640 سم^{-1} (اهتزاز إلكترونات التكافؤ في $C=O$ و COO^-).

وتم تحديد درجة الأكسدة الجزيئية عند C_2/C_3 بواسطة طيفيات $^{13}C-NMR$ بناءً على نسبة شدة إشارة $COOH$ عند 175 و 176 جزء في المليون (C_2 و C_3 المؤكسدين) إلى شدة الإشارة عند $76-84$ جزء في المليون (C_2 غير المؤكسد).

الوصف العام للعملية ١: تحضير متراكبات الحديد iron

تم تحضير متراكبات الحديد iron من مركبات المالتودكسترين maltodextrin المشتقة والمؤكسدة الناتجة في كل حالة باستخدام ١٠٠ غم من مشتق المالتودكسترين maltodextrin:

أضيف أولاً ١٠٠ غم من مركب المالتودكسترين maltodextrin المشتق والمؤكسد المذاب في ٣٠٠ مل من الماء، ومن ثم ٥٥٤ غم من محلول كربونات الصوديوم sodium carbonate (بتركيز بلغ ١٧,٣ % وزن/وزن) إلى ٣٥٢ غم من محلول كلوريد الحديد (III) iron(III) chloride (يحتوي على حديد Fe بتركيز بلغ ١٢ % وزن/وزن)، مع التقليب (باستخدام أداة تقليب ذات أرياش paddle stirrer)، عند درجة حرارة الغرفة.

وبعد ذلك تم الحصول على درجة حموضة مقدارها ١١ عن طريق إضافة محلول هيدروكسيد الصوديوم sodium hydroxide، وتم تسخين المحلول إلى درجة حرارة مقدارها ٥٠°م وحافظ عليه عند درجة الحرارة تلك لمدة ٣٠ دقيقة. ومن ثم تم تحميض الخليط إلى درجة حموضة تراوح مقدارها ٥ إلى ٦ عن طريق إضافة حمض الهيدروكلوريك hydrochloric acid، وتم إبقاء المحلول عند درجة حرارة مقدارها ٥٠°م لمدة ٣٠ دقيقة إضافية ومن ثم سخن إلى درجة حرارة تراوحت من ٩٧-٩٨°م وتم إبقاؤه عند درجة الحرارة تلك لمدة ٣٠ دقيقة. وبعد تبريد المحلول إلى

درجة حرارة الغرفة، تم ضبط درجة الحموضة إلى قيمة تراوحت من ٦-٧ عن طريق إضافة محلول هيدروكسيد الصوديوم sodium hydroxide. وتم ترشيح المحلول بعد ذلك على مرشح معقم sterile filter وتم فصل المتراكب بالترسيب باستخدام إيثانول ethanol بنسبة مقدارها ١:٨٥,٠ وجفف في خواء عند درجة حرارة مقدارها ٥٠°م.

الأمثلة من ٣١ إلى ٣٣

متراكبات الحديد iron المؤسئلة

وفقاً للوصف العام للعملية ١، تم الحصول على متراكبات الحديد iron المؤسئلة ٣١ إلى ٣٣ من مشتقات المالتودكسترين maltodextrin الناتجة وفقاً للأمثلة من ٥ إلى ٧، التي لخصت خواصها في الجدول ٧ أدناه، حيث تمت المقارنة في كل حالة مع مستحضر قياسي حضر أيضاً وفقاً للوصف العام للعملية ١ من مالتودكسترين maltodextrin مؤكسد عند C₁ لكن ليس مشتق كما حصل عليه في المثال ١.

الجدول ٧

الوسيط	المستحضر القياسي	المثال ٣١ MS = ٠,١٤ (من المثال ٧)	المثال ٣٢ MS = ٠,٣١ (من المثال ٦)	المثال ٣٣ MS = ٠,٦١ (من المثال ٥)
محتوى Fe*	٢٧,٠	٢٨,٩	٢٩,٧	٣٠,٦
M _w	١٦٨٠٠٠	٢٣٤٠٠٠	٣٤٩٠٠٠	٥١١٠٠٠
M _n	١٠٠٠٠٠	١٣٩٠٠٠	١٦٣٠٠٠	٣٣٤٠٠٠
حركات الانحلال (Θ) = (٠,٥)	٣٥	٤١	٤٦	٤٤

* حسب القيم على أساس مقدار المادة الجافة

أدى استخدام مشتقات المالتودكسترين maltodextrin المؤسئلة التي لها درجة إبدال جزئي أعلى من ٠,٦١ إلى الحصول على نواتج غير ثابتة.

أظهرت متراكبات الحديد iron المؤسئلة زيادة في محتويات الحديد iron بالمقارنة مع المستحضر القياسي وارتفاع في الأوزان الجزيئية مع زيادة درجة الإبدال. وأظهرت حركات الانحلال عند نسبة مقدارها ٥٠% قيم مشابهة بالمقارنة مع المستحضر القياسي. ووصلت معدلات إنتاج الحديد Fe في متراكبات الحديد المؤسئلة نسبة بلغت ٩٧%.

الأمثلة من ٣٤ إلى ٣٦

متراكبات الحديد iron التي أجريت لها سكسنة

وفقاً للوصف العام للعملية ١، تم الحصول على متراكبات الحديد iron التي أجريت لها سكسنة ٣٤ إلى ٣٦ من مشتقات المالتودكسترين maltodextrin الناتجة وفقاً للأمثلة من ٩ إلى

١١، التي لخصت خواصها في الجدول ٨ أدناه، حيث تمت المقارنة في كل حالة مع مستحضر قياسي حضر أيضاً وفقاً للوصف العام للعملية ١ من مالتودكسترين maltodextrin مؤكسد عند C_1 لكن ليس مشتق كما تم الحصول عليه في المثال ١.

الجدول ٨

المثال ٣٦ MS = ٠,٠٧ (من المثال ٩)	المثال ٣٥ MS = ٠,٠٣ (من المثال ١٠)	المثال ٣٤ MS = ٠,٠٢ (من المثال ١١)	المستحضر القياسي	الوسيط
٢٤,٤	٢٦,٩	٢٤,٣	٢٧,٠	محتوى Fe*
٧٧٣٠٠٠	٣٤٧٠٠٠	٢٦٠٠٠٠	١٦٨٠٠٠	M_w
١٨٨٠٠٠	١٤٥٠٠٠	١٢٨٠٠٠	١٠٠٠٠٠	M_n
٦	٣٢	٢٨	٣٥	حركات الانحلال (٥) = (٠,٥)

* حسب القيم على أساس مقدار المادة الجافة

أدى استخدام مشتقات المالتودكسترين maltodextrin التي أجريت لها سكسنة التي لها درجة إبدال جزيئي أعلى من ٠,٠٧ إلى الحصول على نواتج غير ثابتة.

وأظهرت متراكبات الحديد iron التي أجريت لها سكسنة انخفاضاً طفيفاً في محتويات الحديد iron بالمقارنة مع المستحضر القياسي وأوزان جزيئية مرتفعة مع زيادة درجة الإبدال. وأظهرت حركات الانحلال عند نسبة مقدارها ٥٠% قيم مشابهة بالمقارنة مع المستحضر القياسي، مع استثناء واحد. ووصلت معدلات إنتاج الحديد Fe في متراكبات الحديد iron التي أجريت لها سكسنة نسبة بلغت ٩٤%.

المثالان ٣٧ و ٣٨

متراكبات الحديد iron التي أجريت لها مثيلة كربوكسيلية

وفقاً للوصف العام للعملية ١، تم الحصول على متراكبات الحديد iron التي أجريت لها مثيلة كربوكسيلية ٣٧ و ٣٨ من مشتقات المالتودكسترين maltodextrin الناتجة وفقاً للمثالين ١٥ و ١٦، التي لخصت خواصها في الجدول ٩ أدناه، حيث تمت المقارنة في كل حالة مع مستحضر قياسي حضر أيضاً وفقاً للوصف العام للعملية ١ من مالتودكسترين maltodextrin مؤكسد عند C_1 لكن ليس مشتق كما تم الحصول عليه في المثال ١.

الجدول ٩

الوسيط	المستحضر القياسي	المثال ٣٧ MS > ٠,٠١ (من المثال ١٦)	المثال ٣٨ MS = ٠,٠١٤ (من المثال ١٥)
محتوى *Fe	٢٧,٠	٢٣,٣	٢٥,٥
M _w	١٦٨٠٠٠	٣١٦٠٠٠	٤٠٤٠٠٠
M _n	١٠٠٠٠٠	١٤٨٠٠٠	١٦٨٠٠٠
حركات الانحلال (Θ) = (٠,٥	٣٥	٣٦	٣٢

* حسب القيم على أساس مقدار المادة الجافة

أدى استخدام مشتقات المالتودكسترين maltodextrin التي أجريت لها مثيلة كربوكسيلية التي لها درجة إبدال جزيئي أعلى من ٠,٠١ إلى الحصول على نواتج غير ثابتة. ووجد أن محتويات الحديد iron في متراكبات الحديد iron التي أجريت لها مثيلة كربوكسيلية انخفضت انخفاضاً طفيفاً في بالمقارنة مع المستحضر القياسي، وارتفعت الأوزان الجزيئية مع زيادة درجة الإبدال. وأظهرت حركات الانحلال عند نسبة مقدارها ٥٠% قيم متماثلة تقريباً بالمقارنة مع المستحضر القياسي. ووصلت معدلات إنتاج الحديد Fe في متراكبات الحديد iron التي أجريت لها مثيلة كربوكسيلية نسبة بلغت ٩٧%.

الأمثلة من ٣٩ إلى ٤١

متراكبات الحديد iron التي أجريت لها أكسدة عند C₂/C₃

وفقاً للوصف العام للعملية ١، تم الحصول على متراكبات الحديد iron المؤكسدة عند C₂/C₃ ٣٩ إلى ٤١ من مشتقات المالتودكسترين maltodextrin الناتجة وفقاً للأمثلة من ٢٧ إلى ٢٩، التي لخصت خواصها في الجدول ١٠ أدناه، حيث تمت المقارنة في كل حالة مع مستحضر قياسي حضر أيضاً وفقاً للوصف العام للعملية ١ من مالتودكسترين maltodextrin مؤكسد عند C₁ لكن ليس مشتق كما تم الحصول عليه في المثال ١.

الجدول ١٠

الوسيط	المستحضر القياسي	المثال ٣٩ MS > ٠,٠١ (من المثال ٢٩)	المثال ٤٠ MS > ٠,٠١ (من المثال ٢٨)	المثال ٤١ MS = ٠,٠١٢ (من المثال ٢٧)
محتوى *Fe	٢٧,٠	٢٢,٢	٢٦,١	٢٣,٨

٤٣٣٠٠٠٠	٣١٠٠٠٠٠	٢٧٥٠٠٠٠	١٦٨٠٠٠٠	M _w
٢٣٠٠٠٠٠	١٥٠٠٠٠٠	١٣٨٠٠٠٠	١٠٠٠٠٠٠	M _n
٣٩	٣٦	٣٣	٣٥	حركات الانحلال (Θ) = (٠,٥

* حسبت القيم على أساس مقدار المادة الجافة

أدى استخدام مشتقات المالتودكسترين maltodextrin التي أجريت لها أكسدة عند C₂/C₃ التي لها درجة إبدال جزئي أعلى من ٠,٠١ إلى الحصول على نواتج غير ثابتة. ولم تظهر محتويات الحديد iron قيم متماثلة، وارتفعت الأوزان الجزيئية مع زيادة درجة الإبدال. وأظهرت حركات الانحلال عند نسبة مقدارها ٥٠% قيم متماثلة تقريباً بالمقارنة مع المستحضر القياسي. ووصلت معدلات إنتاج الحديد Fe في متراكبات الحديد iron المؤكسدة عند C₂/C₃ نسبة بلغت ٩٥%.

الأمثلة من ٤٢ إلى ٤٤

متراكبات الحديد iron المكبرته (تصنيع متعدد المراحل)

وفقاً للوصف العام للعملية ١، تم الحصول على متراكبات الحديد iron المكبرته ٤٢ إلى ٤٤ في عملية تصنيع متعددة المراحل من مشتقات المالتودكسترين maltodextrin الناتجة وفقاً للأمثلة من ١٨ إلى ٢٠، التي لخصت خواصها في الجدول ١١ أدناه، حيث تمت المقارنة في كل حالة مع مستحضر قياسي حضر أيضاً وفقاً للوصف العام للعملية ١ من مالتودكسترين maltodextrin مؤكسد عند C₁ لكن ليس مشتق كما تم الحصول عليه في المثال ١.

المثال ٤٥ ١٥

متراكب حديد iron مكبرت (تصنيع أحادي المرحلة، اشتقاق في موضع التفاعل)

تم إذابة ١٠٠ غم من مالتودكسترين maltodextrin له مكافئ دكستروزي مقداره ١٢ في ٣٠٠ مل من الماء. وتم إضافة ٠,٧ غم من NaBr، وتم معايرة مقدار بلغ ٢٨,٧ غم من محلول NaOCl (يحتوي على كلور فعال active chlorine بنسبة تتراوح من ١٤ إلى ١٦% وزناً) خلال فترة بلغت ٣٠ دقيقة، وأقيت درجة الحموضة عند قيمة ثابتة بلغت ٩,٥ (± ٠,٥) عن طريق إضافة NaOH تركيزه ٣٠% وزناً. وبعد ذلك، سخن المحلول إلى درجة حرارة مقدارها ٣٠°م. وتم إضافة ١٤,٤ غم من متراكب من ثلاثي أمين SO₃-trimethylamine complex ومن ثم تم تقليب الخليط عند درجة حرارة مقدارها ٣٠°م لمدة ٣٠ دقيقة. وتم إضافة ١٧,٦ مل من

NaOH تركيزه ٤٠% وزناً وأجري تقليب لمدة ساعة واحدة عند ٣٠°م.

وبعد تبريد المحلول إلى درجة حرارة تراوحت من ٢٠-٢٥°م، تم إضافة ٣٥٢ غم من محلول كلوريد الحديد (III) iron(III) chloride (يحتوي على حديد Fe بتركيز بلغ ١٢% وزن/وزن)، مع التقليل، ومن ثم تم معايرة مقدار بلغ ٥٥٤ غم من محلول كربونات الصوديوم sodium carbonate (بتركيز بلغ ١٧,٣% وزن/وزن). وبعد ذلك تم الحصول على درجة حموضة مقدارها ١١ عن طريق إضافة محلول هيدروكسيد الصوديوم sodium hydroxide، وتم تسخين المحلول إلى درجة حرارة مقدارها ٥٠°م وحفوظ عليه عند ٥٠°م لمدة ٣٠ دقيقة. ومن ثم تم تحميص الخليط إلى درجة حموضة مقدارها ٥ إلى ٦ عن طريق إضافة حمض الهيدروكلوريك hydrochloric acid، وتم إبقاء المحلول عند درجة حرارة مقدارها ٥٠°م لمدة ٣٠ دقيقة إضافية ومن ثم سخن إلى درجة حرارة تراوحت من ٩٧-٩٨°م وتم إبقاؤه عند درجة الحرارة تلك لمدة ٣٠ دقيقة. وبعد تبريد المحلول إلى درجة حرارة الغرفة، تم ضبط درجة الحموضة إلى قيمة تراوحت من ٦-٧ عن طريق إضافة محلول هيدروكسيد الصوديوم sodium hydroxide. وتم ترشيح المحلول بعد ذلك على مرشح معقم وتم فصل المتراكب بالتريسيب باستخدام إيثانول ethanol بنسبة مقدارها ١:٨٥، وجفف في خواء عند درجة حرارة مقدارها ٥٠°م.

الجدول ١١

الوسيط	المستحضر القياسي	المثال ٤٢ MS = ٠,٠٥ (من المثال ٢٠)	المثال ٤٣ MS = ٠,١٢ (من المثال ١٩)	المثال ٤٤ MS = ٠,٢٧ (من المثال ١٨)	المثال ٤٥ MS = ٠,١٢
محتوى Fe*	*٢٧,٠	٢٥,٣	٢٦,٨	٢٦,٣	٢٦,٣
M _w	١٦٨٠٠٠	٢٦١٠٠٠	٢٧٨٠٠٠	٦٤٠٠٠٠	١٦٠٠٠٠
M _n	١٠٠٠٠٠	١٤٢٠٠٠	٢١٩٠٠٠	٤٠٩٠٠٠	١٠٦٠٠٠
حركات الانحلال (٥,٠ = ٥)	٣٥	٧٥	٦٢	٦٧	-

* حسب القيم على أساس مقدار المادة الجافة

أدى استخدام مشتقات المالتودكسترين maltodextrin المكبرنة التي لها درجة إبدال جزيئي أعلى من ٠,٢٧ إلى الحصول على نواتج غير ثابتة.

وبقيت محتويات الحديد iron في متراكبات الحديد iron المكبرة ثابتة تقريباً مع زيادة درجة الإبدال. وارتفعت الأوزان الجزيئية لمتراكبات الحديد iron التي تم تصنيعها في عملية التصنيع متعددة المراحل مع زيادة درجة الإبدال. وأظهرت حركات الانحلال عند نسبة مقدارها ٥٠% قيم متزايدة بالمقارنة مع المستحضر القياسي. ووصلت معدلات إنتاج الحديد Fe في متراكبات الحديد iron المكبرة نسبة بلغت ١٠٠%.

عناصر الحماية

- ١ - متراكب مشتق من الحديد والكربوهيدرات قابل للذوبان في الماء water-soluble iron- ١
- ٢ carbohydrate derivative complex يمكن الحصول عليه من تفاعل (أ) محلول من ملح حديد ٢
- ٣ iron (III) مائي و (ب) محلول مائي من ناتج الأكسدة product of the oxidation والتفاعل ٣
- ٤ اللاحق لمركب مالتودكسترين maltodextrin واحد أو أكثر، حيث يتم إجراء الأكسدة ٤
- ٥ باستخدام محلول هيبوكلوريت hypochlorite مائي عند قيمة درجة حموضة pH تكون في ٥
- ٦ مدى قاعدي alkaline range، وحيث أنه عند استخدام مالتودكسترين maltodextrin واحد ٦
- ٧ سيتراوح مكافؤه الدكستروزي dextrose equivalent من ٥ إلى ٢٠ وعند استخدام خليط من ٧
- ٨ مركبات مالتودكسترين maltodextrin متعددة سيتراوح المكافئ الدكستروزي للخليط من ٥ ٨
- ٩ إلى ٢٠ وسيتراوح المكافئ الدكستروزي لمركبات مالتودكسترين maltodextrin المنفردة في ٩
- ١٠ الخليط من ٢ إلى ٤٠، ويكون التفاعل اللاحق عبارة عن أحد التفاعلات التي يتم اختيارها ١٠
- ١١ من المجموعة المكونة من ١١
- ١٢ (أ) أسترة باستخدام مركبات كلوريد حمض كربوكسيلي أحادي أو متعدد القاعدية monobasic ١٢
- ١٣ or polybasic carboxylic acids، أنهيدريدات anhydrides، أنهيدريدات مختلطة أو بروميدات ١٣
- ١٤ (ب) أسترة باستخدام مادة كبريتة مفاعلة أو مادة فسفة مفاعلة، (ج) مالتودكسترين ١٤
- ١٥ maltodextrin مؤكسد عند C_1 باستخدام عامل أكسدة يتم اختياره من المجموعة المكونة من ١٥
- ١٦ NaOCl أو $NaIO_2/NaIO_4$ ، (د) ألكلة كربوكسيلية carboxyalkylation باستخدام أحماض ١٦
- ١٧ كربوكسيلية C_1-C_6 مهلجنة halogenated C_1-C_6 carboxylic acids، (هـ) إضافة أيزوسيانات ١٧
- ١٨ عضوية organic isocyanates، (و) أثيرة etherification، (ز) أميدة amidation، (ح) تكوين ١٨
- ١٩ الكربامات carbamate formation، و (ط) تكوين الأنهيدريد لتكوين، على الترتيب، (أ) ١٩
- ٢٠ إسترات من أحماض كربوكسيلية أحادية أو متعدد القاعدية، (ب) إسترات كبريتات ٢٠
- ٢١ وإسترات فوسفات (ج) نواتج أكسدة عند C_3/C_2 ، (د) نواتج ألكلة كربوكسيلية، (هـ) ٢١
- ٢٢ أيزوسيانات، (و) إيثرات، (ز) أميدات، (ح) كربامات، و (ط) أنهيدريدات من أحماض ٢٢
- ٢٣ غير عضوية. ٢٣

- ١ ٢- المتراكب وفقاً لعنصر الحماية ١، حيث تجري أكسدة المالتودكسترين maltodextrin أو
٢ مركبات المالتودكسترين في وجود أيونات البروميد bromide ions.
- ١ ٣- المتراكب complex وفقاً لعنصر ١، حيث يكون ملح الحديد iron (III) عبارة عن كلوريد
٢ حديد (III) iron (III) chloride
- ١ ٤- المتراكب complex وفقاً لعنصر الحماية ١، حيث يتم خلط (أ) المالتودكسترين المتفاعل،
٢ المؤكسد oxidised reacted maltodextrin مع (ب) ملح الحديد iron (III) في محلول مائي له
٣ قيمة درجة حموضة منخفضة بما يكفي بحيث لا يحدث تفاعل حلمأة hydrolysis لملاح الحديد
٤ iron (III)، ومن ثم يتم رفع قيمة درجة الحموضة بحيث تتراوح من ٥ إلى ١٢ عن طريق
٥ إضافة قاعدة.
- ١ ٥- المتراكب complex وفقاً لعنصر الحماية ٤، حيث يتم إجراء التفاعل لمدة تتراوح من ١٥
٢ دقيقة إلى عدة ساعات عند درجة حرارة تتراوح من ١٥° م إلى درجة الغليان boiling point.
٣
- ١ ٦- دواء medicament يشتمل على المحلول المائي للمترابك من الحديد والكربوهيدرات iron-
٢ carbohydrate derivative complex وفقاً لعنصر الحماية ١.
- ١ ٧- استخدام المترابك المشتق من الحديد والكربوهيدرات iron-carbohydrate complexes وفقاً
٢ لعنصر الحماية ١ لمعالجة الحالات الناشئة عن نقص الحديد iron deficiency.
- ١ ٨- عملية لتحضير مترابك مشتق من الحديد والكربوهيدرات قابل للذوبان في الماء
٢ water-soluble iron-carbohydrate derivative complex يمكن الحصول عليه من

٣	(أ) أكسدة oxidizing، عند درجة حموضة قاعدية بوجود محلول هيبوكلوريت hypochlorite
٤	مائي، مركب مالتودكسترين maltodextrin واحد أو أكثر، حيث أنه عند استخدام
٥	مالتودكسترين واحد سيتراوح مكافؤه الدكستروزي dextrose equivalent من ٥ إلى ٢٠
٦	وعند استخدام خليط من مركبات مالتودكسترين متعددة سيتراوح المكافئ الدكستروزي
٧	dextrose equivalent للخليط من ٥ إلى ٢٠ وسيتراوح المكافئ الدكستروزي dextrose
٨	equivalent لمركبات المالتودكسترين المنفردة في الخليط من ٢ إلى ٤٠
٩	(ب) ولاحقاً مفاعلة مركب المالتودكسترين الواحد أو أكثر مع مركب واحد أو أكثر يتم
١٠	اختياره من المجموعة المكونة من (i) مركبات كلوريد حمض كربوكسيلي أحادي أو متعدد
١١	القاعدية monobasic or polybasic carboxylic acids، أنهيدريدات anhydrides، أنهيدريدات
١٢	مختلطة أو بروميدات
١٣	(ii) مواد مفاعلة للكبريتة sulfating reagents غير عضوية أو مواد مفاعلة للفسفنة
١٤	phosphating reagents غير عضوية،
١٥	(iii) عوامل أكسدة oxidizing agents،
١٦	(iv) أحماض كربوكسيلية C ₁ -C ₆ carboxylic acid C ₁ -C ₆ مهلجنة،
١٧	(v) كحولات alcohols لتكوين مركبات الإيثر ethers،
١٨	(vi) مجموعة أمين amine group تحتوي على مواد مفاعلة reagents للأميدات،
١٩	(vii) كلوريد حمض الكرباميك carbamic acid chloride، بروميد حمض الكرباميك
٢٠	carbamic acid bromide أو أنهيدريد كرباميك carbamic anhydride لتكوين الكربامات
٢١	carbamate،
٢٢	(viii) أحماض غير عضوية inorganic acids لتكوين أنهيدرات anhydrides لحمض غير
٢٣	عضوي، و
٢٤	(ج) مفاعلة الناتج من (ب) مع محلول من ملح الحديد (III) المائي aqueous iron(III) salt.
٢٥	

٩- العملية وفقاً لعنصر الحماية ٨، حيث يتم إجراء أكسدة المالتودكسترين maltodextrin أو

- ٢ مركبات المالتودكسترين maltodextrins بوجود أيونات البروميد bromide ions.
- ١ ١٠- العملية وفقاً لعنصر الحماية ٨، حيث يكون ملح الحديد (III) iron(III) salt. عبارة عن
- ٢ كلوريد الحديد (III) iron(III) chloride.
- ١ ١١- العملية وفقاً لعنصر الحماية ٨، حيث يتم خلط (أ) المالتودكسترين maltodextrin المتفاعل
- ٢ المؤكسد و (ب) ملح الحديد (III) iron(III) salt في محلول مائي له قيمة درجة حموضة
- ٣ منخفضة بشكل كافٍ بحيث لا يحدث تفاعل الحلمة hydrolysis لملاح الحديد (III)، ومن ثم
- ٤ يتم رفع قيمة درجة الحموضة بحيث تتراوح من ٥ إلى ١٢ عن طريق إضافة قاعدة base.
- ٥
- ١ ١٢- العملية وفقاً لعنصر الحماية ٨، حيث يتم إجراء التفاعل خلال فترة زمنية تتراوح من ١٥
- ٢ دقيقة إلى عدة ساعات عند درجة حرارة تتراوح من ١٥°م إلى درجة الغليان boiling
- ٣ point.
- ١ ١٣- دواء medicament يشتمل على محلول مائي من مترابك من الحديد والكربوهيدرات iron-
- ٢ carbohydrate complex محضر وفقاً للعملية المذكور في عنصر الحماية ٨.