



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0811985-6 B1



(22) Data do Depósito: 21/05/2008

(45) Data de Concessão: 07/04/2020

(54) Título: COMPLEXOS DE FERRO-DERIVADO DE CARBOIDRATO SOLÚVEIS EM ÁGUA, SEUS USOS E SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO, E MEDICAMENTOS

(51) Int.Cl.: C08B 31/18.

(30) Prioridade Unionista: 29/05/2007 EP 07109081.5.

(73) Titular(es): VIFOR (INTERNATIONAL) AG.

(72) Inventor(es): STEFAN REIM; ERIK PHILIPP; FELIX FUNK; HANS-MARTIN MÜLLER; PETER GEISSER.

(86) Pedido PCT: PCT EP2008056276 de 21/05/2008

(87) Publicação PCT: WO 2008/145586 de 04/12/2008

(85) Data do Início da Fase Nacional: 27/11/2009

(57) Resumo: COMPLEXOS DE FERRO-DERIVADO DE CARBOIDRATO SOLÚVEIS EM ÁGUA, SEUS USOS E SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO, E MEDICAMENTOS A presente invenção se refere a complexo de ferro-derivado de carboidrato solúvel em água, obtível de uma solução de sal de ferro (II) e uma solução aquosa do produto da oxidação e subsequente derivação de uma ou mais maltodextrinas, com uma solução de hipoclorito aquosa, a um valor de pH alcalino, sendo que no uso de uma maltodextrina, o equivalente de dextrose da mesma situa-se em 5 a 20 e no uso de uma mistura de várias maltodextrinas, o equivalente de dextrose da mistura situa-se em 5 a 20 e o equivalente de dextrose de cada maltodextrina individual, que integra a mistura, situa-se em 2 a 40, e a subsequente derivação dá-se com um reagente apropriado, processo para a produção do mesmo e medicamento para tratamento e profilaxia de estados de deficiência de ferro.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "COMPLEXOS DE FERRO-DERIVADO DE CARBOIDRATO SOLÚVEIS EM ÁGUA, SEUS USOS E SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO, E MEDICAMENTOS".

[0001] A presente invenção se refere a complexos de ferro-derivado de carboidrato, que são apropriados para terapia de estados de deficiência de ferro, bem como a produção dos mesmos, medicamentos que contêm os mesmos e uso dos mesmos na profilaxia ou terapia de estados de deficiência de ferro. Os medicamentos são particularmente apropriados para aplicação parenteral.

[0002] Anemias causadas por deficiência de ferro podem ser tratadas terapêutica ou profilaticamente por administração de medicamentos que contêm ferro. Para esse fim, é conhecido o uso de complexos de ferro-carboidrato. Um preparado frequentemente usado com sucesso na prática baseia-se em um complexo de hidróxido de ferro (III)- sacarose (Danielson, Salmonson, Derendorf, Geisser, Drug. Res., Vol. 46:615-621, 1996), no estado da técnica, também são descritos para administração parenteral complexos de ferro-dextrano, bem como complexos na base de pululanos de difícil obtenção (WO 02/46241), que precisam ser produzidos sob pressão, a temperaturas e sob inclusão de etapas de hidrogenação. Outros complexos de ferro-carboidrato são conhecidos para administração oral.

[0003] O documento WO 2004/037865 do depositante descreve um preparado de ferro, de preferência, para administração parenteral, que pode ser esterilizado de modo relativamente simples; os preparados de administração parenteral baseados em sacarose ou dextrano, conhecidos previamente, só são efetivamente estáveis a temperaturas de até 100°C, com o que a esterilização era dificultada. O preparado apresenta uma toxicidade reduzida e inclui um risco reduzido de choques anafiláticos perigosos, induzidos por dextrano. Pela alta estabili-

dade do complexo, é possibilita uma dose de aplicação elevada ou uma alta velocidade de aplicação. O preparado de ferro pode ser produzido de produtos básicos facilmente obteníveis, sem complexidade especial. São descritos, particularmente, complexos de ferro (III)-carboidrato na base de produtos de oxidação de maltodextrinas, bem como um processo para produção dos mesmos. Esses complexos de ferro (III)-carboidrato são obteníveis de uma solução salina de ferro (III) e uma solução aquosa do produto da oxidação de uma ou mais maltodextrinas, com uma solução de hipoclorito, a um valor alcalino de, por exemplo, 8 a 12, sendo que no uso de uma maltodextrina, o equivalente de dextrose da mesma situa-se em 5 a 20 e, no uso de uma mistura de várias maltodextrinas, o equivalente de dextrose da mistura situa-se em 5 a 20 e o equivalente de dextrose das maltodextrinas individuais contidas na mistura situa-se em 2 a 40.

[0004] T. Nakano et al., *Nahrung/Food* 47 [2002] N° 4, pp. 274-278 descrevem um processo para fosforilação de, entre outros, dextrina, por aquecimento a seco, na presença de fosfato. São mencionados graus de fosforilação da dextrina de 1,07%, 2,42% e 3,2%, que são obtidos na dependência de temperatura e umidade da dextrina. O produto fosforilado obtido é examinado com relação à sua capacidade de solubilização de fosfato. É descrita a possibilidade de substituir fosfopeptídeo de caseína como agente intensificador de absorção de fosfato de cálcio por dextrina fosforilada. No documento citado, também são mencionadas outras possibilidades de síntese para dextrinas fosforiladas, particularmente, secagem com uma solução fosfatada ou fosforilação a seco com ortofosfato, sob aquecimento e vácuo.

[0005] M.Z. Sitohy et al., *Starch/Stärke* 53 (2001), 317-322 descrevem a fosforilação de amido, por mistura com uma solução de fosfato monossódico e dissódico, filtração, secagem, pulverização e subsequente aquecimento. O produto fosforilado é examinado com relação à

sua estabilidade à hidrólise, a hidrólise ácida e enzimática, e é proposto o uso em mistura com poliacrilato e ureia em matérias sintéticas degradáveis biologicamente.

[0006] O documento US 4,841,040 descreve a produção de dextrinas fosforiladas com um peso molecular de 1.500 a 40.000 Dáltons e um grau de substituição de 0,30 a 0,96 e o uso das mesmas como agentes de dispersão para suspensões aquosas de minerais e pigmentos inorgânicos com alta proporção de sólido, como substitutas de goma arábica em soluções de gomas e tintas para litografia e como aditivo para líquido de perfuração. O grau de substituição está definido, nesse caso, pela relação molar das unidades de anidroglicose derivadas para a quantidade total das unidades de anidroglicose dentro de uma molécula. O mesmo é doravante chamado de grau de substituição molar (MS). As dextrinas fosforiladas são obtidas por oxidação de despolimerização de amido por reação com hipoclorito de sódio em meio alcalino e fosforilação subsequente ou precedente, por exemplo, com ácido fosfórico, pentacloreto de fósforo, cloreto de fosforila ou ortofosfatos de sódio poliméricos, particularmente, trimetafosfato de sódio.

[0007] O documento CH-544 779 descreve um processo para produção de dextrinas fosforiladas por aquecimento de uma mistura de amido e uma solução de ácido fosfórico, a um pH de menos de 5, sob um teor de oxigênio reduzido e, depois, aquecimento adicional, em uma segunda etapa, sob teor de oxigênio ainda menor, até a condensação do composto de fósforo com o produto de amido e subsequente refrigeração, sob teor de oxigênio reduzido. A aplicação como cola de superfície para papéis e para produção de adesivos também é citada.

[0008] O documento WO 2006/082043 descreve na introdução alguns processos para produção de fosfatos de amido, por exemplo, de acordo com o processo de Neukom (US 2,884,412), por suspensão em solução de fosfato alcalina, aquosa, filtração, secagem e aqueci-

mento, a temperaturas em torno de 140°C. Em um processo homogêneo com ácido tetrapolifosfórico, na presença de tributilamina em dimetilformamida (Towle et al., Starch/Stärke 43 [1991], 66-69). O documento em si propõe um processo para produção de fosfatos de amido altamente substituídos, no qual o amido é dissolvido em uma mistura de agente de fosfatação (particularmente, sais de fosfato ou fosfato de ureia) e água, caso o agente de fosfatação esteja livre de ureia, ureia, a água é removida e, subsequentemente, ocorre uma conversão térmica para o 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 pequeno de grupos carbamato. É proposto o uso dos fosfatos de amido obtidos como aditivo em sistemas de material de construção minerais ou ligados por dispersão, como aditivo na farmácia e na cosmética, como componente aniônico para complexos de polieletrólito, bem como veículo.

[0009] O documento US 3,732,207 descreve a produção de ésteres de dextrina com anidridos de ácido orgânicos, dibásicos, particularmente, anidrido de ácido succínico ou anidrido de ácido maleico, por aquecimento de amido ou dextrina com um teor residual de umidade de cerca de 3%, na presença do anidrido de ácido em meio ácido. É obtido um éster de dextrina com um grau de substituição molar de 0,02 a 0,04.

[00010] O documento US 4,100,342 descreve a produção de ésteres de dextrina por reação de dextrina com anidridos de ácido de ácidos carboxílicos não aromáticos, com 2 a 4 unidades de ácido carboxílicos, em ácido acético, na presença de uma amina terciária como catalisador e o uso dos ésteres de dextrina obtidos como componentes biologicamente degradáveis para aumento do efeito de limpeza de detergentes.

[00011] Os documentos WO 2004/064850 e WO 92/04904 descre-

vem sulfatos de dextrina e uso dos mesmos, quer sozinhos quer em combinação com um agente bacteriostático, como composição antiviral, particularmente, para tratamento de HIV e 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 subsequente sulfatação. Com o complexo de trimetilamina/trióxido de enxofre em meio alcalino aquoso é obtido, principalmente, o 2-sulfato, com ácido ciclamínico em dimetilformamida, o 6-sulfato e por acetilação, subsequente sulfatação com complexo de trimetilamina/trióxido de enxofre em dimetilformamida e, finalmente, remoção do grupo acetila com lixívia de sódio aquosa, é obtido o 3-sulfato. O efeito dos sulfatos de dextrina contra HIV, bem como seu efeito antilipidêmico também estão descritos nesses documentos.

[00012] Mas, nenhum dos documentos citados descreve a formação de complexos de ferro com os derivados de dextrina obtidos.

[00013] É, portanto, tarefa da presente invenção pôr à disposição novos complexos de ferro-carboidrato, que são apropriados para tratamento de anemia por deficiência de ferro.

[00014] A tarefa é solucionada pelos complexos de acordo com a reivindicação 1. Modalidades preferidas dos complexos estão definidos nas reivindicações 2 e 3.

[00015] Os complexos de acordo com a invenção são obtidos pelo processo definido nas reivindicações 4 a 10.

[00016] Como produto básico são usadas de acordo com a invenção maltodextrinas. As mesmas são produtos básicos de fácil acesso, obteníveis comercialmente.

[00017] Para produção dos ligantes dos complexos de acordo com a invenção, as maltodextrinas são primeiramente oxidadas em solução aquosa com solução de hipoclorito. Esse processo já está descrito no documento WO 2004/037865, cuja descrição é incorporada ao presen-

te integralmente, por referência.

[00018] São apropriadas, por exemplo, soluções de hipoclorito alcalinas, tal como solução de hipoclorito de sódio. Podem ser usadas soluções correntes no comércio. As concentrações das soluções de hipoclorito situam-se, por exemplo, em pelo menos 13% em peso, de preferência, na ordem de tamanho de 14 a 16% em peso, em cada caso, calculadas como cloro ativo. As soluções são usadas, de preferência, em uma quantidade tal que cerca de 80 a 100%, de preferência, cerca de 90% de um grupo aldeído são oxidados por molécula de maltodextrina. Desse modo, a capacidade de redução causada pelas partes de glicose das moléculas de maltodextrina é reduzida para cerca de 20% ou abaixo, de preferência, 10% ou abaixo.

[00019] A oxidação dá-se em solução alcalina, por exemplo, a valores de pH de 8 a 12, por exemplo, 9 a 11. Para oxidação pode-se trabalhar, por exemplo, a temperaturas na ordem de tamanho de 15 a 40°C, de preferência, 20 a 35°C. Os tempos de reação situam-se, por exemplo, na ordem de tamanho de 10 minutos a 4 horas, por exemplo, 1 a 1,5 hora.

[00020] Pelo modo de processo descrito, o grau da despolimerização das maltodextrinas usadas é mantido pequeno. Sem querer emitir uma teoria obrigatória, presume-se que a oxidação se dê, predominantemente no grupo aldeído de posição final (ou grupo semiacetal) da molécula de maltodextrina. Essa etapa de síntese é designada doravante, simplificadamente, como "oxidação de C₁"), mas sem que se pretenda constituir uma obrigatoriedade para essa designação.

[00021] Também é possível catalisar a reação de oxidação das maltodextrinas. É apropriada, para esse fim, a adição de íons brometo, por exemplo, na forma de brometos alcalinos, por exemplo, brometo de sódio. A quantidade adicionada de brometo não é crítica. Ela é mantida a menor possível, para que seja obtido um produto final (complexo)

o mais fácil possível de ser purificado. São suficientes quantidades catalíticas. Tal como mencionado, embora a adição de brometo seja possível, ela, no entanto, não é necessária.

[00022] Além disso, também é possível, por exemplo, usar o sistema de oxidação ternário hipoclorito/brometo alcalino/2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxila (TEMPO), para oxidação das maltodextrinas. O modo de processo para oxidar maltodextrinas, sob catálise de brometos alcalinos ou com o sistema TEMPO ternário, é descrito, por exemplo, por Ihaburet et al. em Carbohydrate Research 330 (2001) 21-29; o modo de processo ali descrito pode ser usado de acordo com a invenção.

[00023] O acabamento e isolamento das maltodextrinas oxidadas dão-se por ajuste da solução de reação para um pH aproximadamente neutro por ácidos ou tamponantes, tais como, por exemplo, ácido clorídrico, ácido sulfúrico ou ácido acético.

[00024] Subsequentemente, o produto de reação oxidado pode ser precipitado por adição de um solvente apropriado, no qual ele é substancialmente insolúvel. Como solvente é de interesse, por exemplo, etanol, que é usado, de preferência, em uma concentração de 80 a 95% em peso, de modo particularmente preferido, 90 a 94% em peso, em uma relação em volume de etanol : solução de reação de cerca de 1:5 a 1:10, de preferência, 1:5 a 1:8. Além disso, são apropriados como solventes de precipitação metanol, propanol ou acetona. O precipitado é subsequentemente filtrado e secado de maneira usual.

[00025] Alternativamente, a solução de reação pode ser purificada por meio de diálise ou filtração por membrana e o produto pode ser obtido por liofilização ou secagem por pulverização.

[00026] Mas, a maltodextrina oxidada para C₁ também pode ser usada sem isolamento, diretamente, na etapa de derivação subsequente.

[00027] A derivação subsequente, dos produtos oxidados para C₁

obtidos dá-se por processos usuais, conhecidos do técnico, da derivação de açúcares, por exemplo, por oxidação, esterificação, com ácidos ou derivados de ácidos inorgânicos ou orgânicos, mono- ou polifuncionais, adição de isocianatos orgânicos, eterificação, amidação, formação de anidrido etc.

[00028] Desse modo, por exemplo, pode-se dar uma esterificação com ácidos ou derivados de ácidos orgânicos. Podem ser usados quaisquer ácidos carboxílicos ou derivados de ácido carboxílico reativos, conhecidos do técnico, para a esterificação, de preferência, cloretos, anidridos ou brometos de ácido. De preferência, são usados derivados de C₁-C₆-ácidos carboxílicos para a esterificação, de modo particularmente preferido, anidrido de acetano. A esterificação dá-se sob condições de reação usuais, por exemplo, em solução aquosa ou em solvente apropriado, tais como, por exemplo, formamida, dimetilformamida, dimetilsulfóxido ou ácido acético. A reação em solução aquosa pode-se dar, por exemplo, a um pH levemente básico, de cerca de 7,5 a 10, de preferência, 8 a 9,5 (o pH pode ser ajustado e mantido constante durante a reação com quaisquer bases, por exemplo, hidróxidos alcalinos ou alcalino-terrosos, tal como hidróxido de sódio ou potássio, bem como carbonatos alcalinos ou alcalino-terrosos), por adição do derivado de ácido carboxílico reativo, por exemplo, cloreto de acetila ou anidrido de acetano. No uso de um outro solvente, são usados os mesmos reagentes e as condições de reação são escolhidas de modo apropriado. A reação pode ocorrer nos solventes citados, à temperatura ambiente, sob refrigeração ou aquecimento. O tempo de reação perfaz, por exemplo, 0,5 a 2 horas, de preferência, 0,75 a 1,5 hora. O acabamento dá-se tal como descrito na oxidação para C₁ por precipitação, filtração e secagem.

[00029] Do mesmo modo, também pode-se dar uma esterificação com ácidos orgânicos polibásicos, por exemplo, a produção de ésteres

de ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido glutárico ou ácido adípico, sendo que o segundo grupo carboxila do éster pode-se apresentar livre ou como éster de alquila. Para produção, são apropriados os anidridos, anidrido, cloretos ou brometos mistos ou outros derivados reativos dos ácidos carboxílicos polibásicos, desse modo, particularmente, anidrido de ácido succínico, anidrido de ácido maleico, anidrido de ácido glutárico, anidrido de ácido adípico ou dicloreto de ácido fumárico. A reação e o acabamento dão-se tal como descrito na esterificação. É particularmente preferida a esterificação como anidrido de ácido succínico para a maltodextrina de succinila.

[00030] As maltodextrinas oxidadas para C₁ também podem ser reagidos para derivados de carboxialquila. Como regente são apropriados halogenetos de carboxialquila conhecidos do técnico, por exemplo, ácidos carboxílicos de halogênio, tais como ácidos carboxílicos de cloro ou bromo ou os sais de sódio ou potássio dos mesmos, por exemplo, C₁-C₆-ácidos carboxílicos halogenados em qualquer posição, tais como, por exemplo, ácido α ou β -bromopropiônico ou, de modo particularmente preferido, ácido cloro- ou bromoacético.

[00031] A reação dá-se de maneira conhecida do técnico, por exemplo, em solução aquosa ou em um solvente apropriado, tal como, por exemplo, formamida, dimetilformamida, dimetilsulfóxido ou ácido acético. Em solução aquosa, a reação dá-se, por exemplo, a pH básico (pH de 11 a 14, de preferência, cerca de 12,5 a 14, ajuste com quaisquer bases, por exemplo, NaOH). No uso de um outro solvente, são usados os mesmos reagentes e as condições de reação são escolhidas de modo apropriado. A reação pode ocorrer nos solventes citados à temperatura ambiente, sob refrigeração ou aquecimento durante, por exemplo, 0,5 a 5 horas, de preferência, cerca de 2,5 a 3,5 horas. O acabamento e a isolamento dão-se tal como descrito na esterificação.

[00032] A esterificação com derivados reativos de ácidos inorgânicos, por exemplo, a sulfatação ou fosfatação, também se dá de acordo com processos conhecidos do técnico.

[00033] A sulfatação dá-se, por exemplo, em solução aquosa ou em um solvente apropriado, tal como, por exemplo, formamida, dimetilformamida, dimetilsulfóxido ou ácido acético, com um reagentes de sulfatação apropriado, por exemplo, complexo de SO_3 -trimetilamina ou ácido ciclâmico, à temperatura ambiente, sob refrigeração ou aquecimento, de preferência, por exemplo, a 30°C , durante um tempo apropriado, por exemplo, 15 minutos a 2 horas, rped0 minutos. Subsequentemente, no caso do uso de água como solvente, o pH da solução de reação é ajustado de modo fortemente básico (por exemplo, para pH 12 ou 13) e a solução continua a ser agitada à temperatura apropriada, por exemplo, a 30°C . Depois da acidificação para pH 9,5 a 11, de preferência, cerca de 10,5, com um ácido apropriado ou um tamponante, tal como, por exemplo, HCl, ocorre a precipitação e isolamento, tal como descrito na oxidação para C_1 .

[00034] A fosfatação dá-se de acordo com qualquer processo conhecido dos técnicos. Uma possibilidade consiste em dissolver dextrina com o regente de fosfatação em água e ajustar um valor de pH de 2-6, de preferência, cerca de 3. Como reagente de fosfatação são de interesse todos os reagentes conhecidos, de preferência, é usada uma mistura de di-hidrofosfato de sódio/hidrofosfato dissódico, na relação molar de 1:05 – 1:2,5, por exemplo, 1:1,8. A solução de reação pode ser precipitada, por exemplo, com etanol, metanol ou acetona e o precipitado pode ser isolado e secado, ou a solução de reação é evaporada até a secagem, por exemplo, em um evaporador de rotação e continuar a ser secada, de preferência, à temperatura elevada e no vácuo. Depois da moagem, o produto é aquecido a seco, por exemplo, até 120 a 180°C , de preferência, 150 a 170°C , de preferência, no vá-

cuo e depois novamente moído e, subsequentemente, dissolvido em água ou em solvente apropriado, de preferência, à temperatura elevada, de, por exemplo, 50°C. Subsequentemente, resíduos insolúveis são separados, por exemplo, por centrifugação ou filtração, e a solução obtida é purificada por filtração por membrana, para remoção de ortofosfato livre. A filtração pode ser acompanhada por espectroscopia de IR ou medição de condutibilidade. Depois de todo o ortofosfato tiver sido removido, a solução é concentrada no evaporador de rotação e depois precipitada e isolada, tal como descrito na esterificação.

[00035] Derivados oxidados de C₂/C₃ podem ser obtidos por oxidação conhecida do técnico da maltodextrina oxidada para C₁, com um agente de oxidação apropriado, tal como, por exemplo, NaOCl ou NaIO₄/NaOCl₂. A oxidação dá-se, por exemplo, em solução aquosa ou em um solvente apropriado, tal como dimetilformamida, formamida, dimetilsulfóxido ou ácido acético, à temperatura ambiente, sob aquecimento ou refrigeração. No uso de água como solvente, a reação dá-se a um pH levemente básico, constante, de 7,5 a 9,5, preferivelmente 8,5 a 9,0, por exemplo, por hipoclorito de sódio, a cerca de 50°C. Subsequentemente, o pH é ajustado para um âmbito neutro, por exemplo, por adição de HCl, e o produto, subsequentemente, é precipitado e isolado, tal como descrito na esterificação.

[00036] Por uso de quantidades diferentes dos respectivos reagentes para derivação, podem ser obtidos graus de substituição molares diferentes. O grau de substituição molar está definido, nesse caso, pela relação molar das unidades de glicose de anidrido derivadas para a quantidade total das unidades de glicose de anidrido dentro de uma molécula.

[00037] Os produtos são examinados por espectroscopia de IV. Desse modo, pode ser verificado qualitativamente se o grupo funcional desejado foi introduzido na maltodextrina. A introdução de um grupo

carboxila, por exemplo, de um grupo acetila, grupo succinila ou grupo carboximetila, pode ser acompanhada por aumento do grupo a 1740 cm^{-1} no espectro de IV (C=O-oscilação de valência de COOR). A oxidação de C₂/C₃ realizada pode ser acompanhada por aumento do grupo a 1640 cm^{-1} no espectro de IV (C=O-oscilação de valência de COO⁻). A introdução de um grupo de sulfato pode ser confirmada por aumento dos grupos a 1260 e 830 cm^{-1} (oscilações de valência de SO₄²⁻). A introdução de um grupo fosfato também pode ser confirmada qualitativamente por espectroscopia de ³¹P-RMN. Monofosfato ligado a polímero aparece na forma de sinais largos a cerca de 0 a 2 ppm, enquanto monofosfato livre mostra um sinal acentuado a cerca de 0,7 ppm.

[00038] A determinação quantitativa do grau de substituição molar pode dar-se por espectroscopia de ¹H-RMN ou ¹³C-RMN, sendo que a intensidade de um sinal associado ao grupo funcional introduzido é posta em relação à intensidade de um sinal da maltodextrina, que não é influenciada pela derivação. No caso da fosfatação, a determinação quantitativa do grau de substituição molar também pode-se dar por ICP-OES (Inductively Coupled Plasma-Optical-Emission Spectroscopy, teor de fosfato total) e cromatografia de íons, acoplada com medição de condutibilidade (teor de monofosfato livre).

[00039] Para produção dos complexos de acordo com a invenção, as maltodextrinas derivadas, oxidadas, obtidas, são reagidas em solução aquosa com um sal de ferro (III). Para esse fim, as maltodextrinas derivadas, oxidadas, podem ser isoladas e novamente dissolvidas; mas, as soluções aquosas obtidas das maltodextrinas derivadas, oxidadas, também podem ser usadas diretamente para processamento adicional com soluções de ferro(III) aquosas.

[00040] Como sais de ferro (III) podem ser usados sais solúveis em água de ácidos inorgânicos ou orgânicos ou misturas dos mesmos,

tais como halogenetos, por exemplo, cloreto e brometo, ou sulfatos. De preferência, são usados sais fisiologicamente compatíveis. De modo particularmente preferido, é usada uma solução aquosa de cloreto de ferro (III).

[00041] Mostrou-se que a presença de íons de cloreto tem efeito favorável sobre a formação de complexo. Esses últimos podem ser adicionados, por exemplo, na forma de cloretos solúveis em água, tais como cloretos de metais alcalinos, por exemplo, cloreto de sódio, cloreto de potássio ou cloreto de amônio. De preferência, tal como mencionado, o ferro (III) é usado na forma do cloreto.

[00042] Para reação, a solução aquosa da maltodextrina oxidada pode, por exemplo, ser misturada com uma solução aquosa do sal de ferro (III). Nesse caso, de preferência, trabalha-se de tal modo que o valor de pH da mistura de maltodextrina oxidada e sal de ferro (III) é fortemente ácido inicialmente, durante e imediatamente depois da mistura, por exemplo, é de tal modo baixo que não ocorre nenhuma hidrólise do sal de ferro (III), por exemplo, perfaz 2 ou abaixo, para evitar uma precipitação indesejável de hidróxidos de ferro. No uso de cloreto de ferro (III), não é necessária, em geral, uma adição de ácido, uma vez que as próprias loções aquosas de cloreto de ferro (III) podem ser suficientemente ácidas. Depois de realizada a mistura, o valor de pH pode ser aumentado, por exemplo, para valores na ordem de tamanho de igual a ou maior que 5, por exemplo, até 11, 12, 13 ou 14. O aumento do valor de pH dá-se, de preferência, lentamente ou gradualmente, o que pode-se dar, por exemplo, pelo fato de que, primeiramente, uma base fraca é adicionada, por exemplo, até um pH de cerca de 3; subsequentemente, pode-se neutralizar adicionalmente com uma base mais forte. Como base fraca são de interesse, por exemplo, carbonatos-, bicarbonatos alcalinos ou alcalino-terrosos, tais como carbonato ou bicarbonato de sódio e potássio ou amoníaco. Bases fortes

são, por exemplo, hidróxidos alcalinos ou alcalino-terrosos, tais como hidróxidos de sódio, potássio, cálcio ou magnésio.

[00043] A reação pode ser favorecida por aquecimento. Por exemplo, podem ser usadas temperaturas na ordem de tamanho de 15°C até a temperatura de ebulição. É preferível aumentar a temperatura gradualmente. Desse modo, por exemplo, pode-se aquecer para aproximadamente 15 a 70°C e aumentar gradualmente, até a ebulição.

[00044] Os tempos de reação situam-se, por exemplo, na ordem de tamanho de 15 minutos a várias horas, por exemplo, 20 minutos a 4 horas, por exemplo 205 a 70 minutos, por exemplo, 30 a 60 minutos.

[00045] A reação pode-se dar no âmbito fracamente ácido, por exemplo, a valores de pH na ordem de tamanho de 5 a 6. Mas, mostrou-se que é conveniente, embora não necessário, aumentar o valor de pH no decorrer da formação de complexo para valores mais altos, para até 11, 12, 13 ou 14. Para acabamento da reação, o valor de pH pode depois ser baixado adicionalmente, por adição de ácido, por exemplo, para a ordem de tamanho mencionada de 5 a 6. Como ácidos podem ser usados ácidos inorgânicos ou orgânicos ou misturas dos mesmos, particularmente, ácidos halogenídricos, tal como cloridrato ou ácido clorídrico aquoso.

[00046] Tal como mencionado, a formação de complexo é favorecida, em geral, por aquecimento. Por exemplo, na modalidade preferida, na qual o valor de pH é aumentado no decorrer da reação para âmbitos para além de 5 até 11 ou 14, pode-se trabalhar, inicialmente, a temperaturas baixas na ordem de tamanho de 15 a 70°C, por exemplo, 40 a 60°C, por exemplo, cerca de 50°C, após o que, após nova redução do valor de pH, por exemplo, para valores na ordem de tamanho de pelo menos 5, aquece-se gradualmente para temperaturas acima de 50°C, até a temperatura de ebulição.

[00047] Os tempos de reação situam-se na ordem de tamanho de 15

minutos até várias horas e podem variar de acordo com a temperatura de reação. Na realização do processo sob uso intermediário de valores de pH, que se situam acima de 5, pode-se trabalhar, por exemplo 15 a 70 minutos, por exemplo, 30 a 60 minutos ao valor de pH aumentado, por exemplo, a temperaturas de até 70°C, após o que a reação, depois da diminuição do valor de pH para o âmbito da ordem de tamanho de pelo menos 5, pode ser realizada por mais 15 a 70 minutos, por exemplo, 30 a 60 minutos, a temperaturas de até, por exemplo, 70°C e, opcionalmente, mais 15 a 70 minutos, por exemplo, 30 a 60 minutos, a temperaturas mais elevadas, até o ponto de ebulição.

[00048] Depois de concluída a reação, a solução obtida pode ser resfriada, por exemplo, para temperatura ambiente e, opcionalmente, diluída e, opcionalmente, filtrada. Depois do resfriamento, o valor de pH pode ser ajustado por adição de ácido ou base para o ponto neutro ou pouco abaixo, por exemplo, para valores de 5 a 7. Como ácidos ou bases podem ser usados, por exemplo, aqueles que foram citados acima para reação. As soluções obtidas são purificadas e podem ser usadas diretamente para produção de medicamentos. Mas, também é possível isolar os complexos de ferro (III) da solução, por exemplo, por precipitação com um álcool, tal como um alanol, por exemplo, etanol. A isolamento também pode-se dar por secagem por pulverização. A purificação pode-se dar da maneira usual, particularmente, para remoção de sais. Isso pode-se dar, por exemplo, por osmose de inversão, sendo que uma osmose de inversão desse tipo pode ser realizada, por exemplo, antes da secagem por pulverização ou antes do uso direto em medicamentos.

[00049] Os complexos de ferro (III)-carboidrato apresentam, por exemplo, um teor de ferro de 10 a 40% em peso/peso, particularmente, 20 a 35% em peso/peso. Têm boa solubilidade em água. Dos mesmos pode-se preparar soluções aquosas com, por exemplo, 1% em peso/vol.

até 20% em peso/vol. de teor de ferro. Essas soluções podem ser esterilizadas termicamente. O peso molecular em média de peso Mw dos complexos obtidos desse modo perfaz, por exemplo, 80 kDa a 800 kDa, de preferência, 80 a 650 kDa, de modo particularmente preferido, até 350 kDa (determinado por meio de cromatografia de permeação e gel, por exemplo, tal como descrito por Geisser et al., em *Arzneim. Forsch /Drug Res.* 42(II), 12, 1439-1452 (1992), parágrafo 2.2.5.).

[00050] Tal como mencionado, dos complexos de acordo com a invenção podem ser preparadas soluções aquosas. As mesmas são apropriadas, particularmente, para aplicação parenteral. Mas, elas também podem ser usadas oralmente ou topicamente. Elas podem ser esterilizadas a temperaturas elevadas, por exemplo, a 121°C e acima, a tempos de contato curtos de pelo menos 15 minutos, atingindo $F_0 \geq 15$. F_0 é, nesse caso, o tempo de tratamento em minutos, a uma temperatura variável, que corresponde ao tempo de tratamento em minutos a 121°C, calculado para um microorganismo imaginário, com um coeficiente de temperatura da destruição microbiana de 10. Preparados conhecidos até agora precisavam ser parcialmente filtrados de modo estéril à temperatura ambiente e/ou misturados parcialmente com conservadores, tal como álcool benzílico ou fenol. Essas etapas de trabalho ou aditivos não são necessários de acordo com a invenção. É possível, por exemplo, envasar as soluções dos complexos em ampolas. Por exemplo, podem ser envasadas soluções de 1 a 20%, preferivelmente, 5%, em recipientes, tais como ampolas ou ampolas de perfuração (vials) de, por exemplo, 2 a 100 mL, por exemplo de até 50 mL. A produção das soluções a ser administradas parenteralmente pode-se dar de maneira usual, opcionalmente, sob uso conjunto de aditivos usuais para soluções parenterais. As soluções podem ser formuladas de tal modo que elas podem ser administradas como tais por injeção ou como infusão, por exemplo, em solução de cloreto de sódio.

Para a administração oral ou tópica, os preparados podem ser formados com excipientes e adjuvantes usuais correspondentes.

[00051] Um outro objeto da invenção é formado, portanto, por medicamentos, que são apropriados para administração parenteral, intravenosa ou também intramuscular, bem como para administração oral ou tópica, e podem encontrar aplicação, particularmente, para o tratamento de anemias por deficiência de ferro. Um outro objeto da invenção se refere, portanto, também ao uso dos complexos de ferro (III)-derivado de carboidrato de acordo com a invenção para tratamento e profilaxia de anemias por deficiência de ferro ou para produção de medicamentos particularmente, para o tratamento parenteral de anemias por deficiência de ferro. Os medicamentos são apropriados para uso na medicina humana e veterinária.

[00052] De acordo com a invenção, pela primeira vez é possível produzir complexos de ferro de derivados de maltodextrina.

[00053] Em relação aos complexos de ferro-maltodextrina conhecidos do documento WO 2004/037865, os complexos de ferro-derivados de maltodextrina de acordo com a invenção possibilitam um ajuste fino e controlado do peso molecular sobre um âmbito amplo, até pesos moleculares elevados, o que não era possível com os complexos conhecidos.

[00054] A pluralidade dos complexos de ferro-derivado de maltodextrina mostra uma cinética de degradação praticamente inalterada ($\theta = 0,5$), em relação aos complexos de ferro-maltodextrina conhecidos do documento WO 2004/037865.

[00055] A maioria dos complexos de maltodextrina derivados mostra uma estabilidade mais alta em relação a uma degradação enzimática por amilase, em comparação com a maltodextrina não derivada, o que pode promover uma degradação retardada e uniforme dos complexos de ferro-derivado de maltodextrina de acordo com a invenção

no corpo.

[00056] Os rendimentos de ferro dos derivados de complexo de acordo com a invenção chegam até 100% (particularmente, nos derivados de complexo sulfatados), em comparação com 87 a 93 nos complexos de ferro-maltodextrina conhecidos, o que significa uma vantagem econômica para a produção em escala comercial.

Exemplos

[00057] Na descrição acima e nos exemplos abaixo, os equivalentes de dextrose são determinados gravimetricamente. Para esse fim, as maltodextrinas são reagidas em solução aquosa com solução de Fehling, sob ebulição. A reação dá-se quantitativamente, isto é, até que não ocorra mais uma descoloração da solução de Fehling. O óxido de cobre(II) precipitado é secado a 105°C, até a constância de peso e determinado gravimetricamente. Dos valores obtidos, é calculado o teor de glicose (equivalente de dextrose) como % em peso/peso da substância seca de maltodextrina. Pode-se trabalhar, por exemplo, com as seguintes soluções: 25 mL de solução de Fehling 1, misturados com 25% de solução de Fehling II; 10 mL de solução de maltodextrina aquosa (10% em 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 sódio de potássio e 50 g de hidróxido de sódio, dissolvidos em 400 mL de água).

[00058] A seguir, é explicado com quais processos e aparelhos foram determinadas as respectivas propriedades dos derivados de maltodextrina e complexos de ferro.

¹H-RMN: Bruker Avance-400, 400 MHz, solução em D₂O, referenciada para H₂O

¹³C-RMN: Bruker Avance-400, 100 MHz, solução em D₂O, referenciada externamente para trimetilsilil-ácido tetradeuteropropiônico

³¹P-RMN: Bruker Avance-400, 162 MHz, solução em D₂O, referenciada externa para H₃PO₄ conc.

IV: FT-IR Perkin Elmer 1725x, peça prensada de KBr

ICO-OES: Horiba Jobin Yvon Ultima 2, amostra dissolvida em H₂O

IC: Methrom 733 IC Separation Center (incl. detector de condutibilidade), amostra dissolvida em H₂O

GPC: Waters 515, bomba HPLC, Waters 2410 Refractive Index Detector, amostra dissolvida em H₂O, polulano como padrão

Determinação de M_w: veja GPC

Determinação de M_n: veja GPC

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

Cinética de degradação: P. Geisser, M. Baer, E. Schaub; Structure/Histotoxicity

Relationship of Parenteral Iron Preparations; Pesq. Medicamentos/Drug Research 42 (III) 12, 1439-1452 (1992)

Analytik Jena Specord 205 fotômetro espectral, grau de degradação examinado 50% ($\theta = 0,5$)

Rendimento de ferro: quantidade de Fe isolada em g/quantidade de Fé usada em g

Exemplo 1

Produção de maltodextrina oxidada para C₁

[00059] 250 g de maltodextrina, com um equivalente de dextrose de 12, foram dissolvidos em 750 mL de água, foi adicionado 1,4 g de NaBr e 78,4 g de solução de NaOCl (14 a 16% em peso de cloro ativo) foram adicionados no espaço de 30 minutos, sendo que o pH foi mantido constante em 9,5 ($\pm 0,5$) por adição de 30% em peso de NaOH. Depois, o pH foi ajustado com HCl (20% em peso) para 7,0 e o produto foi precipitado por adição de etanol (92% em peso), em uma relação

de volume de 1:6 (solução: etanol). O produto foi isolado por decantação da solução restante e secado durante 24 horas a 50°C e 125 mbar.

Exemplo 2

Produção de maltodextrina oxidada para C₁

[00060] 100 g de maltodextrina (9,6 equivalentes de dextrose, determinados gravimetricamente) são dissolvidos a 25°C, sob agitação, em 300 mL de água e oxidados por adição de 30 g de solução de hipoclorito de sódio (14 a 16% em peso de cloro ativo), a pH 10 e isolados e secados tal como no Exemplo 1.

Exemplo 3

Produção de maltodextrina oxidada para C₁

[00061] Uma mistura de 45 g de maltodextrina (6,6 equivalentes de dextrose, determinados gravimetricamente) e 45 g de maltodextrina (14,0 equivalentes de dextrose, determinados gravimetricamente) foi dissolvida a 25°C, sob agitação, em 300 mL de água e oxidada por 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 a pH 10 e isolada e secada tal como no Exemplo 1.

Exemplos 4 a 7

Acetilação

[00062] 200 g da maltodextrina obtida no Exemplo 1 (1,23 mol de anidroglicose) foram dissolvidos em 660 mL de água a 25°C, e o pH foi ajustado com NaOH de 30% em peso para 8,5. Anidrido de acetano foi adicionado a uma razão de 1,7 mL/min em quantidades diferentes, mostradas na Tabela 1, sendo que o pH foi mantido constante em 8,5 ($\pm 0,5$) por adição de NaOH de 30% em peso. A solução foi agitada a um pH constante de 8,5 ($\pm 0,5$) e, subsequentemente, ajustada com HCl de 20% para 7,0. O produto foi precipitado com etanol (92% em peso) na relação de volume de 1:6 (solução: etanol). O produto foi iso-

lado por decantação da solução restante e secado durante 24 horas, a 50°C e 125 mbar.

[00063] Por variação da quantidade de hidreto de acetano adicionada foram obtidos graus de acetilação diferentes. Os resultados estão representados na Tabela 1.

Tabela 1

Exemplo	Equivalente de Ac ₂ O (com relação a anidroglicose)	Grau de substituição molar (¹ H-RMN)	Rendimento [%] (mol de produto isolado/mol de anidroglicose usada)
4	1	0,84	24
5	0,67	0,61	65
6	0,33	0,31	69
7	0,16	0,14	74
1	-	não derivado	84

[00064] Devido à acetilação, aumenta a solubilidade do derivado de maltodextrina em etanol, o que resulta em um rendimento decrescente, com grau de substituição crescente. O grau de acetilação foi determinado qualitativamente por espectroscopia de IV e quantitativamente, por espectroscopia de RMN.

[00065] Por espectroscopia de IV pode ser acompanhada a acetilação por aumento do grupo a 1740 cm⁻¹ (C-O-oscilação de valência de COOR). O grau de acetilação molar foi determinado por espectroscopia de ¹H-RMN pela relação da intensidade do sinal de CH₃ a 2,0-2,3 ppm (grupo acetila) para a intensidade do sinal a 3,0-4,5 ppm e 5-6 ppm (7 prótons do grupo anidroglicose).

Exemplos 8 a 11

Succinilação

[00066] 200 g da maltodextrina oxidada para C₁ obtida no Exemplo 1 foram dissolvidos em 655 mL de água. O pH foi ajustado com NaOH de 30% em peso para 8,5 e anidrido de ácido succínico foi adicionado, em porções, no espaço de uma hora a 25°C, sendo que o pH foi man-

tido constante em 8,5 ($\pm 0,5$) por adição de NaOH de 30% em peso. Subsequentemente, o pH foi ajustado com HCl de 20% para 7,0 e o produto foi precipitado com etanol (92% em peso) na relação de volume de solução: etanol de 1:6. O produto foi isolado por decantação da solução restante e secado durante 24 horas, a 50°C e 125 mbar.

[00067] Por variação da quantidade de anidrido de ácido succínico adicionada foram obtidos graus de succinilação diferentes. Os resultados estão representados na Tabela 2.

Tabela 2

Exemplo	Equivalente de anidrido de ácido succínico (com relação a anidroglicose)	Grau de substituição molar ($^1\text{H-RMN}$)	Rendimento [%] (mol de produto isolado/mol de anidroglicose usada)
8	0,17	0,15	74
9	0,08	0,07	82
10	0,04	0,03	84
11	0,02	0,02	70
1	-	não derivado	84

[00068] A succinilação não influenciou significativamente a solubilidade da maltodextrina oxidada.

[00069] Por espectroscopia de IV pode ser acompanhada qualitativamente a succinilação por aumento do grupo a 1740 cm^{-1} (C-O-oscilação de valência de COOR/COOH). O grau de succinilação molar foi determinado por espectroscopia de $^1\text{H-RMN}$ pela relação da intensidade dos dois sinais de CH_2 a 2,4-2,7 ppm (grupo succinila) para a intensidade do sinal a 3,0-4,5 ppm e 5-6 ppm (7 prótons do grupo anidroglicose).

Exemplos 12 a 16

Carboximetilação

[00070] 200 g da maltodextrina oxidada para C_1 obtida no Exemplo 1 foram dissolvidos em 660 mL de água. Foram adicionados 118 g de NaOH sólido, de modo que o pH perfez 13-14. Ácido cloroacético foi

adicionado, em porções, no espaço de 20 minutos e depois agitado a 25°C durante 3 horas. Subsequentemente, o pH foi ajustado por adição de HCl de 20% em peso para 7,0 e o produto foi precipitado com etanol (92% em peso) na relação de volume de solução: etanol de 1:6. O produto foi isolado por decantação da solução restante e secado durante 24 horas, a 50°C e 125 mbar.

[00071] Por variação da quantidade de ácido cloroacético adicionada foram obtidos graus de carboximetilação diferentes. Os resultados estão representados na Tabela 3.

Tabela 3

Exemplo	Equivalente de ácido cloroacético (com relação a anidroglicose)	Grau de substituição molar (¹ H-RMN)	Rendimento [%] (mol de produto isolado/mol de anidroglicose usada)
12	0,35	0,034	63
13	0,23	0,024	63
14	0,18	0,017	76
15	0,09	0,014	64
16	0,05-	0,008	63
1	-	não derivado	84

[00072] Os graus de carboximetilação obtidos não influenciaram significativamente a solubilidade da maltodextrina oxidada.

[00073] Por espectroscopia de IR a carboximetilação não pode ser acompanhada, devido aos graus de substituição baixos. (Nenhum grupo nítido a 1740 cm⁻¹ da oscilação de valência de C=O). O grau de carboximetilação molar foi determinado por espectroscopia de ¹H-RMN pela relação da intensidade dos prótons anômeros a 5,6 ppm (grupo anidroglicose carboximetilado) para intensidade do sinal dos prótons anômeros a 4,8-5,8 ppm (grupo anidroglicose de derivação).

Exemplos 17 a 20

Sulfatação

[00074] 200 g da maltodextrina oxidada para C₁ obtida no Exemplo 1

foram dissolvidos em 600 mL de água e aquecidos para 30°C. Foi adicionado complexo de SO₃-trimetilamina e a mistura foi agitada por 30 minutos a 30°C (nesse caso, a suspensão converteu-se, nesse caso, em uma solução). NaOH de 40% em peso (1,7 equivalente, com relação à quantidade molar de complexo de SO₃-trimetilamina, correspondente a 18-141 mL, dependendo do grau de substituição) foi adicionado a uma razão de 1,8 mL/min, e a solução foi agitada a 30°C durante 2,5 horas. O pH foi ajustado com HCl de 20% em peso para 10,5. O produto foi precipitado com etanol de 92% em peso em uma relação de volume de solução: etanol de 1:7 – 1:8. O produto foi isolado por decantação da solução restante e secado durante 24 horas, a 50°C e 125 mbar.

[00075] Por variação da quantidade de complexo de SO₃-triethylamina adicionada foram obtidos graus de sulfatação diferentes. Os resultados estão representados na Tabela 4.

Tabela 4

Exemplo	Equivalente de SO ₃ - reagente (com relação a anidroglicose)	Grau de substituição molar (¹ H-RMN)	Rendimento [%] (mol de produto isolado/mol de anidroglicose usada)
17	0,67	0,56	98
18	0,34	0,27	92
19	0,17	0,12	93
20	0,08	0,05	86
1	-	não derivado	84

[00076] O rendimento crescente da maltodextrina sulfatada oxidada deve-se à solubilidade decrescente do produto em etanol.

[00077] Por espectroscopia de IV pode ser acompanhado qualitativamente o grau de sulfatação (aumento dos grupos a 1260 e 830 cm⁻¹, oscilações de valência de SO₄²⁻). O grau de sulfatação molar foi determinado por espectroscopia de ¹H-RMN pela relação da intensidade do sinal de C₁ a 96 ppm (espécie sulfatada) para a intensidade do sinal de

C₁ a 103 ppm (espécie não sulfatada).

Exemplos 21 a 24

Fosfatação

[00078] 300 g da maltodextrina oxidada para C₁, obtida no Exemplo 1, NaH₂PO₄ e Na₂HPO₄ (relação molar 1:1,8) foram dissolvidos em 1,5 l de água e o pH foi ajustado para 3,0 com HCl de 20% em peso. A solução foi evaporada até a secagem em um evaporador de rotação a 70°C e 125 mbar. O resíduo foi secado por 16 horas a 50°C e 125 mbar. Esse produto foi moído e aquecido para 160° durante 4 horas, a 750 mbar. Esse material foi novamente moído e dissolvido em água durante uma hora, em uma relação em peso de 1:4,4 (sólido:água). A solução foi resfriada para 25°C e os resíduos insolúveis foram separados por centrifugação (5500 rpm, durante uma hora).

[00079] A solução resultante foi filtrada para remoção de ortofosfato livre por filtração de membrana, com uma membrana de nanofiltração (Nitro-Denko NTR-7410, retenção de NaCl média de 10%), a 2200 KPa (22 bar) e uma razão de fluxo de 180-210 l/hora. A remoção do ortofosfato livre foi controlada por espectroscopia de IV das frações de lavagem. A solução da maltodextrina fosfatada, oxidada, foi concentrada para 1 l em um evaporador de rotação a 60°C e 0,008-0,025 MPa (80-250 mbar), e depois o produto foi precipitado com etanol, em uma relação de volume de 1:6 (solução:etanol). O produto foi separado por centrifugação da suspensão (5500 rpm por uma hora) e secado durante 24 horas a 50°C e 0,0125 MPa (125 mbar).

[00080] Por variação da quantidade adicionada da mistura de NaH₂PO₄ e Na₂HPO₄, em uma relação molar de 1: 1,8, foram obtidos graus de fosfatação diferentes. Os resultados estão representados na Tabela 5.

[00081] O grau de substituição foi determinado por ICP-OES (Inductively Coupled Plasma-Optical-Emission Spectroscopy, teor de fosfato

total) e cromatografia de íons, acoplada com medição de condutibilidade (teor de monofosfato livre).

[00082] Uma determinação qualitativa do teor de monofosfato livre foi realizada por espectroscopia de ^{31}P -RMN, monofosfato ligado a polímero aparece na forma de sinais largos, no âmbito de cerca de 0-2 ppm, enquanto monofosfato livre mostra um pico acentuado a cerca de 0,7 ppm. O sinal largo a 10 ppm pode ser associado a oligofosfatos.

Tabela 5

Exem- plo	Equivalente de PO_4 (com relação a anidroglicose)	Grau de substituição molar (ICP)	PO_4 livre (ppm)	Oligofosfatos livres (ppm)	Rendimento [%] (mol de produto isolado/mol de anidroglicose usada)
21	1,85	0,25	80	não derivado	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 derivado	-	-	-	84

*Tempo de reação a $160^\circ\text{C}/0,074\text{ MPa}$ (740 mbar) 16 horas em vez de 4 horas

**A solução de maltodextrina/fosfato foi precipitada com etanol, em vez de ser evaporada até a secagem

***Teor determinado por ^{31}P -RMN

Exemplos 25 a 29

Oxidação de C_2/C_3 (síntese de duas etapas)

[00083] 200 g da maltodextrina oxidada para C_1 , obtida no Exemplo 1, foram dissolvidos em 600 mL de água e aquecidos para 30°C . O pH foi ajustado com HCl de 20% em peso para 8,5 a 9 e 20 g de NaOCl (14 a 16% de cloro ativo) foram adicionados em uma vez. A quantidade restante de NaOCl foi adicionada a uma razão de 5,8 mL/min, sendo que por adição de NaOH de 30% em peso o pH foi mantido constante em 8,5 ($\pm 0,5$). A solução foi agitada durante a hora a 50°C e pH de 8,5 ($\pm 0,5$). O pH foi subsequentemente ajustado para 7 com HCl

de 20% em peso. O produto foi precipitado com etanol de 92% em peso, em uma relação de volume de solução: etanol de 1:6. O produto foi isolado por decantação da solução restante e secado durante 24 horas, a 50°C e 0,0125 MPa (125 mbar).

Exemplo 30

Oxidação de C₁/C₂/C₃ (síntese em uma etapa, derivação in-situ

[00084] 200 g de maltodextrina, com um equivalente de dextrose de 12, foram dissolvidos em 660 mL de água e a solução foi aquecida para 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 no espaço de 30 minutos, sendo que o pH foi mantido constante em 9,5 ($\pm 0,5$) por adição de NaOH de 30% em peso. A solução foi agitada durante uma hora a 50°C e pH de 9,5 ($\pm 0,5$). O pH foi ajustado subsequentemente com HCl de 20% em peso para 7. O produto foi precipitado com etanol de 92% em peso em uma relação de volume de solução:etanol de 1:6. O produto foi decantado da solução restante e secado durante 24 horas a 50°C e 125 mbar.

[00085] Por variação da quantidade adicionada de NaOCl (14 – 15% de cloro ativo) foram obtidos graus de oxidação de C₂/C₃ molares diferentes. Os resultados estão representados na Tabela 6.

Tabela 6

Exemplo	Equivalente de NaOCl	Grau de oxidação molar (¹³ C-RMN)	Rendimento [%] (mol de produto isolado/mol de anidroglicose usada)
25	0,48	0,042	72
26	0,24	0,022	71
27	0,12	0,012	88
28	0,06	não pode ser comprovado	75
29	0,03	não pode ser comprovado	78
30	0,12	0,017	89
1	-	não derivado	84

[00086] A variação do rendimento isolado dos produtos obtidos é pe-

quena.

[00087] Por espectroscopia pode ser acompanhado o grau da oxidação de C₂/C₃ por um aumento do grupo em 1650 cm⁻¹ (C=O-oscilação de valência de COO⁻).

[00088] O grau molar da oxidação de C₂/C₃ foi determinado por espectroscopia de ¹³C-RMN pela relação da intensidade do sinal de COOH a 175 e 176 ppm (C₂ e C₃ oxidado para a intensidade do sinal a 76-84 ppm (C₂ não oxidado).

Instrução de serviço geral 1: Produção de complexos de ferro

[00089] A produção de complexos de ferro das maltodextrinas derivadas, oxidadas, obtidas, deu-se, em cada caso, com 100 g do derivado de maltodextrina.

[00090] A 352 g de solução de cloreto de ferro (III) (12% em peso/peso de Fe) são adicionados, primeiramente, 100 g da maltodextrina derivada oxidada, dissolvidos em 300 mL de água, sob agitação (agitador de pás) à temperatura ambiente, e depois são adicionados 554 g de solução de carbonato de sódio (17,3% em peso/peso).

[00091] Depois, foi ajustado um pH de 11 por adição de lixívia de sódio, a solução foi aquecida para 50°C e mantida por 30 minutos em 50°C. Depois, por adição de ácido clorídrico, acidificou-se para um pH de 5 a 6, a solução foi mantida por outros 30 minutos em 50°C e depois aquecida para 97-98°C e mantida por 30 minutos a essa temperatura. Depois do resfriamento da solução para temperatura ambiente, o pH foi ajustado para 6-7 por adição de lixívia de sódio. A solução foi depois filtrada através de um filtro estéril e o complexo foi isolado por precipitação com etanol, na relação de 1:0,85 e secado no vácuo a 50°C.

Exemplos 31 a 33

Complexos de ferro acetilados

[00092] De acordo com a instrução de trabalho geral 1, os comple-

xos de ferro acetilados 31 a 33 foram obtidos dos derivados de maltodextrina obtidos nos Exemplos 5 a 7, cujas propriedades estão resumidas na Tabela 7 abaixo, em cada caso, comparadas com um preparado padrão, que também foi produzido de acordo com a instrução de trabalho geral 1 de maltodextrina oxidada para C₁, mas não derivada, tal como obtida no Exemplo 1.

Tabela 7

Parâmetro	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 degradação = 0,5	35	41	46	44

* Valores referentes à substância seca.

[00093] O uso de derivados de maltodextrina acetilados, com um grau de substituição molar de >0,61, levou a produtos instáveis.

[00094] Os complexos de ferro acetilados mostram teores de ferro mais altos em relação ao padrão e pesos moleculares crescentes com grau de substituição crescente. A cinética de degradação em 50% mostrou valores semelhantes em comparação com o padrão. Os rendimentos de Fe dos complexos de ferro acetilados atingiram até 97%.

Exemplos 34 a 36

Complexos de ferro succinilados

[00095] De acordo com a instrução de trabalho geral 1, os complexos de ferro succinilados 34 a 36 foram obtidos dos derivados de maltodextrina obtidos nos Exemplos 9 a 11, cujas propriedades estão resumidas na Tabela 8 abaixo, em cada caso, comparadas com um preparado padrão, que também foi produzido de acordo com a instrução de trabalho geral 1 de maltodextrina oxidada para C₁, mas não derivada, tal como obtida no Exemplo 1.

Tabela 8

Parâmetro	Padrão	Exemplo 34 MS = 0,02 (do Exemplo 11)	Exemplo 35 MS = 0,03 (do Exemplo 10)	Exemplo 33 MS = 0,07 (do Exemplo 9)
Teor de Fe*	27,0	24,3	26,9	24,4
Mw	168'000	260'000	347'000	773'000
Mn	100'000	128'000	145'000	188'000
Cinética de degradação = 0,5	35	28	32	6

* Valores referentes à substância seca.

[00096] O uso de derivados de maltodextrina succinilados, com um grau de substituição molar de $>0,07$, levou a produtos instáveis.

[00097] Os complexos de ferro acetilados mostram teores de ferro ligeiramente reduzidos em relação ao padrão, bem como pesos moleculares crescentes com grau de substituição crescente. A cinética de degradação em 50% mostrou valores semelhantes em comparação com o padrão, com uma exceção. Os rendimentos de Fe dos complexos de ferro acetilados atingiram até 94%.

Exemplos 37 a 38

Complexos de ferro carboximetilados

[00098] De acordo com a instrução de trabalho geral 1, os complexos de ferro carboximetilados 37 e 38 foram obtidos dos derivados de maltodextrina obtidos nos Exemplos 15 e 16, cujas propriedades estão resumidas na Tabela 9 abaixo, em cada caso, comparadas com um preparado padrão, que também foi produzido de acordo com a instrução de trabalho geral 1 de maltodextrina oxidada para C₁, mas não derivada, tal como obtida no Exemplo 1.

Tabela 9

Parâmetro	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 degradação = 0,5	35	36	32

* Valores referentes à substância seca.

[00099] O uso de derivados de maltodextrina carboximetilados, com um grau de substituição molar de $>0,01$, levou a produtos instáveis.

[000100] Os complexos de ferro acetilados mostram teores de ferro ligeiramente reduzidos em relação ao padrão e os pesos moleculares aumentaram com grau de substituição crescente. A cinética de degradação em 50% mostrou valores semelhantes em comparação com o padrão. Os rendimentos de Fe dos complexos de ferro carboximetilados atingiram até 97%.

Exemplos 39 a 41

Complexos de ferro oxidados para C_2/C_3

[000101] De acordo com a instrução de trabalho geral 1, os complexos de ferro oxidados para C_2/C_3 39 a 41 foram obtidos dos derivados de maltodextrina obtidos nos Exemplos 27, 28 e 29, cujas propriedades estão resumidas na Tabela 10 abaixo, em cada caso, comparadas com um preparado padrão, que também foi produzido de acordo com a instrução de trabalho geral 1 de maltodextrina oxidada para C_1 , mas não derivada, tal como obtida no Exemplo 1.

Tabela 10

Parâmetro	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 degradação = 0,5	35	33	36	39

* Valores referentes à substância seca.

[000102] O uso de derivados de maltodextrina carboximetilados oxidados para C_2/C_3 , com um grau de substituição molar de $>0,01$, levou a produtos instáveis.

[000103] Os teores de ferro não mostraram uma tendência uniforme,

os pesos moleculares aumentaram com grau de substituição crescente. A cinética de degradação em 50% mostrou valores praticamente semelhantes em comparação com o padrão. Os rendimentos de Fe dos complexos de ferro oxidados para C₂/C₃ atingiram até 95%.

Exemplos 42 a 44

Complexos de ferro sulfatados (síntese de etapas múltiplas)

[000104] De acordo com a instrução de trabalho geral 1, os complexos de ferro sulfatados 42 a 44 foram obtidos em sínteses de etapas múltiplas dos derivados de maltodextrina, obtidos dos Exemplos 18 a 20, cujas propriedades estão resumidas na Tabela 10 abaixo, em cada caso, comparadas com um preparado padrão, que também foi produzido de acordo com a instrução de trabalho geral 1 de maltodextrina oxidada para C₁, mas não derivada, tal como obtida no Exemplo 1.

Exemplo 45

Complexo de ferro sulfatado (sistemas de uma etapa, derivação in situ)

[000105] 100 g de maltodextrina, com um equivalente de dextrose de 12, foram dissolvidos em 300 mL de água. 0,7 g de NaBr foram adicionados e 28,7 g de solução de NaOCl (14 a 16% em peso de cloro ativo) foram adicionados no espaço de 30 minutos, sendo que o pH foi mantido constante em 9,5 ($\pm 0,5$) por adição de NaOH de 30% em peso. A solução foi subsequentemente aquecida para 30°C, foram adicionados 14,4 g de complexo de So₃-trimetilamina e agitados adicionalmente por 30 min a 30°C. Depois, foram adicionados 17,6 mL de NaOH de 40% em peso e agitados adicionalmente por uma hora a 30°C.

[000106] Depois do resfriamento da solução para 20-25°C, foram adicionados, sob agitação 352 g de solução de cloreto de ferro (III) (12% em peso/peso de Fe) e, subsequentemente, foram adicionados 554 g de carbonato de sódio (17,3% em peso/peso). Depois, foi ajustado um pH de 11 por adição de lixívia de sódio, a solução foi aquecida para 50°C e mantida por 30 minutos em 50°C. Depois, por adição

de ácido clorídrico, acidificou-se para um pH de 5 a 6, a solução foi mantida por outros 30 minutos em 50°C e depois aquecida para 97-98°C e mantida por 30 minutos a essa temperatura. Depois do resfriamento da solução para temperatura ambiente, o pH foi ajustado para 6-7 por adição de lixívia de sódio. A solução foi depois filtrada através de um filtro estéril e o complexo foi isolado por precipitação com etanol, na relação de 1:0,85 e secado no vácuo a 50°C.

Tabela 11

Parâmetro	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 degradação = 0,5	35	75	62	67	-

* Valores referentes à substância seca.

[000107] O uso de derivados de maltodextrina sulfatados, com um grau de substituição molar de >0,27, levou a produtos instáveis.

[000108] Os teores de ferro dos complexos de ferro sulfatados permaneceram praticamente constante com grau de substituição crescente. Os pesos moleculares dos complexos de ferro sintetizados em etapas múltiplas aumentaram com grau de substituição crescente. A cinética de degradação em 50% mostrou valores praticamente semelhantes em comparação com o padrão. Os rendimentos de Fe dos complexos de ferro sulfatados atingiram até 100%.

REIVINDICAÇÕES

1. Complexo de ferro-derivado de carboidrato solúvel em água, caracterizado pelo fato de que é obténível de uma solução de sal de ferro (III) aquosa e uma solução aquosa do produto da oxidação e subsequente derivação de uma ou mais maltodextrinas, sendo que a oxidação é realizada com uma solução de hipoclorito aquosa, a um valor de pH na faixa alcalina, sendo que no caso de uso de uma maltodextrina, o equivalente de dextrose da mesma é de 5 a 20, e, no caso de uso de uma mistura de várias maltodextrinas, o equivalente de dextrose da mistura é de 5 a 20, e o equivalente de dextrose das maltodextrinas individuais, que constituem a mistura, é de 2 a 40, e a subsequente derivação dá-se com um reagente apropriado.

2. Complexo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que os derivados de maltodextrina, obtidos pela oxidação e derivação, são selecionados de ésteres de ácidos carboxílicos monobásicos ou polibásicos, produtos de oxidação de C₂/C₃, produtos de carboxialquilação, carbamatos, éteres, amidas, anidridos e ésteres de ácidos inorgânicos.

3. Complexo, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que derivados de maltodextrina, obtidos por oxidação e derivação, são selecionados de ésteres de ácido carboxílico, ésteres de ácido dicarboxílico mistos, produtos de carboxialquilação, produtos de oxidação de C₂/C₃, fosfatos e sulfatos.

4. Processo para preparação de um complexo de ferro-carboidrato, como definido reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

uma ou mais maltodextrinas são oxidadas em solução aquosa, a um valor de pH alcalino, com uma solução de hipoclorito aquosa,

a subsequente derivação é realizada com um reagente

apropriado, e

a solução obtida é reagida com a solução aquosa de um sal de ferro (III),

sendo que, no caso de uso de uma maltodextrina, o equivalente de dextrose da mesma é de 5 a 20, e, no caso de uso de uma mistura de várias maltodextrinas, o equivalente de dextrose da mistura é de 5 a 20, e o equivalente de dextrose das maltodextrinas individuais envolvidas na mistura, que constituem a mistura, é de 2 a 40.

5. Processo, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que a derivação da maltodextrina oxidada é realizada por um dos seguintes processos:

- (a) esterificação com ácidos orgânicos ou inorgânicos ou derivados dos mesmos;
- (b) oxidação;
- (c) carboxialquilação;
- (d) eterificação;
- (e) amidação;
- (f) formação de carbamato;
- (g) formação de anidrido.

6. Processo, de acordo com a reivindicação 4 ou 5, caracterizado pelo fato de que a derivação da maltodextrina oxidada é realizada por um dos seguintes processos:

- (a) carboxilação com ácidos carboxílicos monobásicos ou derivados de ácidos carboxílicos;
- (b) oxidação de C₂/C₃;
- (c) carboxilação com ácidos carboxílicos dibásicos ou derivados de ácido carboxílico;
- (d) carboxialquilação;
- (e) fosfatação;
- (f) sulfatação.

7. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 4 a 6, caracterizado pelo fato de que a oxidação da maltodextrina ou das maltodextrinas é realizado na presença de íons brometo.

8. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 4 a 7, caracterizado pelo fato de que o sal de ferro (III) é cloreto de ferro (III).

9. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 4 a 8, caracterizado pelo fato de que maltodextrina derivada, oxidada, e sal de ferro (II) são misturados em uma solução aquosa, com um valor de pH, que é suficientemente baixo que a hidrólise do sal de ferro (II) não ocorre, após o que o valor de pH é aumentado de 5 para 12 por adição de base.

10. Processo, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que a reação é realizada na faixa de 15 minutos até várias horas, a uma temperatura na faixa de 15°C ao ponto de ebulição.

11. Medicamento, caracterizado pelo fato de que compreende a solução aquosa de um complexo de ferro-derivado de carboidrato, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, ou obtido pelo processo, como definido em qualquer uma das reivindicações 4 a 10.

12. Medicamento, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que é formado para administração parenteral ou oral.

13. Complexo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que é para uso como um medicamento.

14. Uso de complexos de ferro-derivado de carboidrato, como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, ou obtidos pelo processo, como definido em qualquer uma das reivindicações 4 a 10, caracterizado pelo fato de que é para produção de um medicamento para tratamento ou profilaxia de estados de deficiência de ferro.