



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2010년11월05일
(11) 등록번호 10-0992178
(24) 등록일자 2010년10월29일

(51) Int. Cl.
C08B 31/18 (2006.01) C07H 23/00 (2006.01)
A61K 33/26 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2005-7005320
(22) 출원일자(국제출원일자) 2003년10월20일
심사청구일자 2008년02월20일
(85) 번역문제출일자 2005년03월26일
(65) 공개번호 10-2005-0070014
(43) 공개일자 2005년07월05일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2003/011596
(87) 국제공개번호 WO 2004/037865
국제공개일자 2004년05월06일
(30) 우선권주장
102 49 552.1 2002년10월23일 독일(DE)
(56) 선행기술조사문헌
GB1111929 B
전체 청구항 수 : 총 12 항

(73) 특허권자
비포르 (인터내셔널) 아게
스위스 세인트 갈렌 씨에이치-9001 레헨스트라세 37
(72) 발명자
가이세르 페터
스위스 세인트 갈렌 씨에이치-9014 마르비스슈트 라세 8
필립 에릭
스위스 비텐바흐 씨에이치-9303 그윈탈슈트라세 8
리클 발터
스위스 고싸우 9200 슈발벤슈트라세 28
(74) 대리인
박장원

심사관 : 문동현

(54) 수용성 철-탄수화물 복합체, 그의 제조 방법 및 상기복합체를 함유하는 약제

(57) 요약

알칼리성 pH 값 범위의 차아염소산염 수용액을 사용하여 철(III)염 수용액 및 1종 이상의 말토텍스트린 산화 생성물로부터 얻을 수 있는 수용성 철-탄수화물 복합체가 개시되는데, 상기 말토텍스트린의 텍스트로스 당량 범위는 1종의 말토텍스트린이 이용되는 경우 5 내지 20이며, 한편 수종의 말토텍스트린으로 이루어진 혼합물의 텍스트로스 당량 범위는 5 내지 20이고, 상기 수종의 말토텍스트린 혼합물이 이용되는 경우, 상기 혼합물 중에 함유된 각각의 말토텍스트린의 텍스트로스 당량 범위는 2 내지 40이다. 또한, 철분 결핍증의 치료 및 예방을 위한 상기 복합체 및 약제의 제조 방법도 개시되어 있다.

특허청구의 범위

청구항 1

pH 값이 8 내지 12의 알칼리성인 차아염소산염 수용액을 사용하여 얻은 1종 이상의 말토텍스트린의 산화 생성물 수용액을 철[III]염 수용액과 반응시켜 얻어질 수 있고, 1종의 말토텍스트린이 사용되는 경우, 그의 텍스트로스 당량은 5 내지 20이고, 수종의 말토텍스트린의 혼합물이 이용되는 경우, 그 혼합물의 텍스트로스 당량은 5 내지 20이며, 상기 혼합물 중에 함유된 각각의 말토텍스트린의 텍스트로스 당량은 2 내지 40인 것을 특징으로 하는, 중량 평균 분자량(mw)이 80 kDa 내지 400 kDa인 수용성 철-탄수화물 복합체.

청구항 2

1종 이상의 말토텍스트린을 차아염소산 수용액을 사용하여 pH 값이 8 내지 12의 알칼리성인 수용액 중에서 산화시키고, 생성된 말토텍스트린의 산화 생성물 용액을 철[III]염 수용액과 반응시키는 것을 포함하고, 1종의 말토텍스트린이 사용되는 경우, 그의 텍스트로스 당량은 5 내지 20이고, 수종의 말토텍스트린의 혼합물이 사용되는 경우, 그 혼합물의 텍스트로스 당량은 5 내지 20이며, 상기 혼합물 중에 함유된 각각의 말토텍스트린의 텍스트로스 당량은 2 내지 40인 것인 제1항에 기재된 철-탄수화물 복합체의 제조 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 말토텍스트린 또는 말토텍스트린들의 산화는 브롬화물 이온의 존재하에 수행되는 것을 특징으로 하는 것인 제조 방법.

청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서, 상기 철[III] 염으로서 사용되는 것은 염화철[III]인 것을 특징으로 하는 것인 제조 방법.

청구항 5

제2항 또는 제3항에 있어서, 상기 말토텍스트린 산화물 및 상기 철 [III]염은 서로 혼합되어 상기 철[III]염의 가수 분해가 발생하지 않도록 pH 값이 2 이하인 수용액을 생성하고, 이어서 상기 pH는 염기의 첨가에 의하여 5 내지 12까지 상승되는 것을 특징으로 하는 것인 제조 방법.

청구항 6

제4항에 있어서, 상기 말토텍스트린 산화물 및 상기 철 [III]염은 서로 혼합되어 상기 철[III]염의 가수 분해가 발생하지 않도록 pH 값이 2 이하인 수용액을 생성하고, 이어서 상기 pH는 염기의 첨가에 의하여 5 내지 12까지 상승되는 것을 특징으로 하는 것인 제조 방법.

청구항 7

제2항 또는 제3항에 있어서, 1종 이상의 말토텍스트린의 산화 생성물 용액과 철[III]염 수용액과의 반응은 15℃ 내지 최대 비등점의 온도에서 15분 내지 최대 수 시간 동안 수행되는 것을 특징으로 하는 것인 제조 방법.

청구항 8

제1항에 기재된 철-탄수화물 복합체 또는 제2항 또는 제3항의 방법에 따라 생성된 철-탄수화물 복합체의 수용액을 함유하는 것을 특징으로 하는 철분 결핍증의 치료 또는 예방을 위한 약제.

청구항 9

제4항의 방법에 따라 생성된 철-탄수화물 복합체의 수용액을 함유하는 것을 특징으로 하는 철분 결핍증의 치료 또는 예방을 위한 약제.

청구항 10

제8항에 있어서, 상기 철-탄수화물 복합체가 경구 또는 비경구 투여를 위하여 제제된 것인 약제.

청구항 11

제1항에 있어서, 철분 결핍증의 치료 또는 예방을 위한 수용성 철-탄수화물 복합체.

청구항 12

제9항에 있어서, 상기 철-탄수화물 복합체가 경구 또는 비경구 투여를 위하여 제제된 것인 약제.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 철분 결핍성 빈혈 치료용 수용성 철 탄수화물 복합체, 이것의 제조 방법, 이를 함유하는 약제 및 철분 결핍성 빈혈의 예방 또는 치료를 위한 그의 용도에 관한 것이다. 상기 약제는 특히 비경구성 투여에 유용하다.

배경기술

[0002] 철분 결핍성 빈혈은 철분 함유 약제를 투여함으로써 치료되거나 또는 예방 치료될 수 있다. 이에 관해서는 철 탄수화물 복합체를 사용하는 것이 알려져 있다. 수용성 수산화철[III]-수크로스 복합체가 흔히 성공적으로 이용되고 있는 제제이다(Danielson, Salmonson, Derendorf, Geisser, Drug Res., Vol. 46:615-621, 1996). 또한, 이 기술 분야에서는 비경구 투여용으로 철-텍스트란 복합체는 물론 폴루란계 복합체(WO 제02/46241호)를 사용하는 것도 역시 알려져 있는데, 이들은 얻기가 어려우며 수소 첨가 공정을 비롯한 고온 가압하에서 생성시켜야 한다. 또한, 기타 철 탄수화물 복합체들도 경구 투여용으로 알려져 있다.

[0003] 본 발명이 해결하고자 하는 문제점은 특히 비경구 투여되어야 하고 멸균이 용이한 철분 제제를 제공하기 위한 것이다. 기존의 비경구 투여 가능한 수크로스 및 텍스트란계 제제는 100℃ 이하의 온도에서만 안정하므로 멸균 시키기가 어려웠다. 나아가, 본 발명이 제공하고자 하는 제제는 독성이 감소되고, 텍스트란에 의하여 유도될 수 있는 위험한 과민성 쇼크를 방지하는 것이어야 한다. 또한, 상기 제제의 복합체의 안정도를 높여서 적용 가능한 투여량을 높이고 투여율을 높일 수 있도록 하여야 한다. 나아가, 상기 철분 제제는 큰 노력을 들이지 않고 용이하게 구득할 수 있는 출발 물질로부터 제조될 수 있어야 한다.

발명의 상세한 설명

[0004] 본 발명에 따르면 상기 문제점은 말토텍스트린의 산화 생성물에 기초한 철 [III]-탄수화물 복합체를 제공함으로써 해결될 수 있다. 따라서, 본 발명의 목적은알칼리성, 예컨대 pH 8 내지 12의 차아염소산염 수용액을 사용하여 얻은 1종 이상의 말토텍스트린 산화 생성물 수용액과, 철[III]염 수용액으로부터 생성될 수 있는 수용성 철 [III]-탄수화물 복합체인데, 1종의 말토텍스트린이 사용되는 경우, 그의 텍스트로스 당량은 5 내지 20 이고, 수종의 말토텍스트린의 혼합물이 사용되는 경우, 그 혼합물의 텍스트로스 당량은 5 내지 20이며, 상기 혼합물 중에 함유된 각각의 말토텍스트린의 텍스트로스 당량은 2 내지 40 이다.

[0005] 본 발명의 또 한 가지 목적은 1종 이상의 말토텍스트린을 차아염소산 수용액을 이용하여 알칼리성 pH 값, 예컨대 pH 8 내지 12의 수용액 중에서 산화시킨 다음, 얻어진 용액을 철[III]염 수용액과 반응시킴으로써 본 발명에 따른 상기 철-탄수화물 복합체의 제조 방법을 제공하는 것이며, 이 때 1종의 말토텍스트린이 사용되는 경우, 그의 텍스트로스 당량은 5 내지 20이고, 수종의 말토텍스트린의 혼합물이 사용되는 경우, 그 혼합물의 텍스트로스 당량은 5 내지 20이며, 상기 혼합물 중에 함유된 각각의 말토텍스트린의 텍스트로스 당량은 2 내지 40이다._

[0006] 상기 이용 가능한 말토텍스트린은 용이하게 구득할 수 있는 출발 물질이며, 이들은 시판 중에 있다.

[0007] 본 발명에 의한 복합체의 리간드를 제조하기 위하여, 상기 말토텍스트린을 차아염소산 용액에 의하여 수용액 중에서 산화시킨다. 적절한 예로서는 차아염소산나트륨 용액 등의 차아염소산의 알칼리 금속염 용액이 있다. 시판되는 용액을 사용할 수 있다. 차아염소산 용액의 농도는 활성 염소로 환산시, 예컨대 적어도 13 중량%, 종기로는 13 내지 16 중량%이다. 상기 용액은 말토텍스트린의 분자당 1개의 알데히드기의 약 80 내지 100%, 종기로는 약 90%가 산화되기 위한 양으로 사용되는 것이 좋다. 이러한 방식으로, 상기 말토텍스트린 분자의 글루코스 함량에 의하여 발생하는 반응도는 20% 또는 그 미만, 종기로는 10% 또는 그 미만까지 저하된다.

- [0008] 상기 산화는 예컨대 pH 8 내지 12, 예컨대 9 내지 11의 알칼리성 용액 중에서 수행된다. 예컨대, 산화는 15 내지 40℃, 종기로는 25 내지 35℃의 온도에서 수행될 수 있다. 상기 반응 시간은 예컨대 10분 내지 4 시간, 예컨대 1 시간 내지 1.5 시간이다.
- [0009] 이러한 방법에 의하여, 상기 출발 물질인 말토덱스트린의 해중합도(解重合度)는 최소로 유지된다. 이론적으로만 보면, 상기 산화는 주로 말토덱스트린 분자의 말단 알데히드기(각각의 아세탈기 또는 준아세탈기)에서 일어나는 것으로 추정된다.
- [0010] 또한, 상기 말토덱스트린의 산화 반응을 촉매시키는 것도 가능하다. 브롬화물 이온을, 예컨대 브롬화나트륨 등의 알칼리 브롬화물 형태로 첨가하는 것이 좋다. 브롬화물의 첨가량은 중요하지 않다. 상기 양은 용이하게 정제될 수 있는 최종 생성물(Fe-복합체)을 얻기 위하여 가능한 한 적게 유지시킨다. 촉매량(접촉량)이 충분한 양이다. 전술한 바와 같이, 브롬화물을 첨가하는 것이 가능하지만 필요한 것은 아니다.
- [0011] 나아가, 상기 말토덱스트린을 산화시키기 위하여, 기타의 산화 반응계, 예컨대 차아염소산염/알칼리 브롬화물/2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-옥실(TEMPO)으로 된 기지의 삼성분 산화 반응계 등을 사용하는 것도 가능하다. 알칼리 브롬화물 또는 삼성분 TEMPO계를 사용하는 말토덱스트린의 촉매 접촉식 산화 방법은, 예컨대 문헌(Thaburet *et al.*, Carbohydrate Research 330 [2001] 21-29)에 설명되어 있으며, 이 방법은 본 발명에 사용될 수 있다.
- [0012] 상기 생성된 말토덱스트린 산화 생성물을 수용액 중에서 철[III]염과 반응시키면 본 발명의 복합체가 제조된다. 이를 위해서는, 상기 산화 말토덱스트린을 단리시켜 재용해시킬 수도 있으나, 상기 철[III] 수용액과의 후속 반응을 위하여 상기 생성된 말토덱스트린 산화 생성물의 수용액을 직접 사용하는 것도 가능하다.
- [0013] 수용성 무기산염 또는 유기산염, 또는 이들의 혼합물, 예컨대 염화물 및 브롬화물 등의 할로젠화물 또는 황산염이 철[III]염으로서 사용될 수 있다. 생리학적으로 허용되는 염을 사용하는 것이 좋다. 특히 염화철[III]의 수용액을 사용하는 것이 좋다.
- [0014] 염화물 이온의 존재로 상기 복합체의 생성이 조장된다는 사실을 알게 되었다. 상기 염화물 이온은 알칼리 금속 염화물, 예컨대 염화나트륨, 염화칼륨 또는 염화암모늄 등의 수용성 염화물 형태로 사용될 수 있다. 전술한 바와 같이, 상기 철[III]은 염화물 형태로 사용되는 것이 좋다.
- [0015] 예컨대, 상기 말토덱스트린 산화 생성물의 수용액을 상기 철[III]염 수용액과 혼합하여 상기 반응을 수행할 수 있다. 이 때, 상기 말토덱스트린 산화 생성물 및 상기 철[III]염의 혼합 도중 및 혼합 직후, 원하지 않은 철 수산화물의 침전 발생을 방지하기 위하여 철[III]염의 가수 분해가 일어나지 않도록 pH는 강산성으로 하거나 또는 낮은 pH, 예컨대 pH 2 또는 그 이하로 하여 진행시키는 것이 좋다. 일반적으로, 염화철[III]이 이용되는 경우에는, 염화철[III]의 수용액이 충분히 산성일 수 있으므로, 산을 첨가할 필요는 없다. 혼합한 후에만, pH는 예컨대 적어도 5, 예컨대 최대 11, 12, 13 또는 14까지 상승된다. 상기 pH는 서서히 또는 점진적으로 상승되는 것이 좋은데, 이는 우선 약염기를 예컨대 최대 약 3의 pH까지 첨가한 다음, 보다 강한 염기를 더 사용하여 중화시킴으로써 달성될 수 있다. 약염기의 예로서는, 탄산나트륨 및 탄산칼륨 또는 중탄산나트륨 및 중탄산칼륨 등의 알칼리(또는 알칼리토류) 탄산염, 중탄산염, 또는 암모니아를 들 수 있다. 강염기의 예로서는, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화마그네슘 또는 수산화바그네슘 등의 알칼리(또는 알칼리토류) 수산화물을 들 수 있다.
- [0016] 상기 반응은 가열에 의하여 촉진될 수 있다. 예컨대, 15℃ 내지 최대 비등점까지의 온도가 사용될 수 있다. 온도는 점진적으로 상승시키는 것이 좋다. 따라서, 예컨대 약 15 내지 70℃까지 가열한 다음, 온도를 비등점까지 점진적으로 상승시키는 것이 가능하다.
- [0017] 상기 반응 시간은 예컨대 15분 내지 수 시간 이하, 예컨대 20분 내지 4 시간, 25분 내지 70분, 예컨대 30분 내지 60분이다.
- [0018] 상기 반응은 약한 산성 범위, 예컨대 pH 5 내지 6에서 수행될 수 있다. 그러나, 상기 복합체의 생성 도중에 pH를 보다 높은 값인 최대 11, 12, 13 또는 14까지 상승시키는 것이 유용하지만 필요한 것은 아니라는 사실을 알게 되었다. 상기 반응을 종결시키려면, 이어서 산을 첨가하여 pH를 예컨대 5 내지 6까지 낮출 수 있다. 무기산 또는 유기산 또는 이들의 혼합물, 특히 염화수소 또는 염산 수용액 등의 할로젠화수소산을 사용하는 것이 가능하다.
- [0019] 전술한 바와 같이, 상기 복합체의 생성은 일반적으로 가열에 의하여 촉진된다. 따라서, 반응 중에 pH가 적어도 5 이상 최대 11 또는 14까지 상승하는 본 발명의 양호한 실시 상태에 있어서, 우선 예를 들면 15 내지 70℃의

범위의 저온, 즉 40 내지 60℃, 예컨대 약 50℃에서 수행하는 것이 가능하고, 이 후에 상기 pH는 적어도 5까지 감소되며, 상기 온도는 50℃ 이상 비등점까지 점진적으로 상승된다.

[0020] 상기 반응 시간은 15분 내지 최대 수 시간이며, 이는 반응 온도에 따라 달라질 수 있다. 상기 방법을 pH 5 이상 인 중간 pH에서 수행되는 경우에는, 15분 내지 70분간, 예컨대 30분 내지 60분간 수행하는 것이 가능하며, 높은 pH에서는 예컨대 70℃ 이하의 온도에서 수행하는 것이 가능하고, 이 후에 상기 pH는 적어도 5의 범위로 내려가고, 상기 반응은 예컨대 70℃이하의 온도에서 15분 내지 70분간, 예컨대 30분 내지 60분간 더 수행되며, 필요에 따라 최대 비등점까지의 고온에서 15분 내지 70 분간, 예컨대 30분 내지 60분간 더 수행된다.

[0021] 상기 반응 후에, 생성된 용액은 예컨대 실온으로 냉각시킬 수 있으며, 필요에 따라 회석 및 여과될 수 있다. 냉각 후에, 산 또는 염기를 첨가하여 pH를 중화점(中和点) 또는 중화점의 다소 아래, 예컨대 5 내지 7까지 조절될 수 있다. 예컨대, 상기 반응을 수행하기 위하여 앞에서 언급하였던 산 및 염기를 사용하는 것이 가능하다. 생성된 용액은 정제 후 약제를 제조하는 데 직접 사용될 수 있다. 그러나, 상기 철[III]-탄수화물 복합체를 알카놀, 예컨대 에탄올 등의 알콜로 침전시켜 그 용액으로부터 단리시키는 것도 역시 가능하다. 또한, 분무 건조에 의하여 단리시킬 수도 있다. 정제는 특히 염류를 제거하기 위하여 통상의 방법으로 수행될 수 있다. 이는 예컨대 역삼투법에 의하여 수행될 수 있다. 예컨대, 분무 건조 전 또는 약제에 직접 적용하기 전에 역삼투법을 수행하는 것이 가능하다.

[0022] 생성된 철[III]-탄수화물 복합체의 철 함량은 예컨대 10 내지 40 % 중량/중량, 특히 20 내지 35 % 중량/중량이다. 이들은 물 중에 용이하게 용해될 수 있다. 예컨대 철 함량이 1 % 중량/체적 내지 20 % 중량/체적인 중성의 수용액을 제조하는 것이 가능하다. 이러한 용액은 가열에 의하여 멸균 처리될 수 있다. 상기 생성된 복합체의 중량 평균 분자량(mw)은, 예컨대 80 kDa 내지 400 kDa, 종기로는 80 kDa 내지 350 kDa이며, 특히 300 kDa 이하인 것이 좋다[상기 분자량은, 예컨대 문헌 (Geisser *et al.*, *Arzneim. Forsch/Drug Res.* 42[II], 12, 1439-1452 [1992], paragraph 2.2.5)에 설명되어 있는 겔 투과 크로마토그래피법에 의하여 측정된다].

[0023] 전술한 바와 같이, 본 발명의 복합체의 수용액을 제공하는 것이 가능하다. 이들 수용액은 특히 비경구 투여에 유용하다. 그러나, 이들을 경구 또는 국부 투여하는 것도 가능하다. 기지의 비경구 투여 가능한 철분 제제와는 달리, $F_0 \geq 15$ 를 달성함으로써, 단시간의 접촉 시간, 예컨대 15분으로, 고온 예컨대 121℃ 및 그 이상에서 멸균 처리될 수 있다. 이에 따라, 상기 접촉 시간은 더 고온에서는 더 단축된다. 종전에 알려져 있었던 제제는 멸균 여과시켜서 벤질 알콜 또는 페놀 등의 보존제와 함께 혼합시켜야 하였다. 본 발명에서는 이러한 첨가제들이 필요하지 않다. 따라서, 상기 복합체의 용액을 예컨대 앰플에 충입(充入)시키는 것이 가능하다. 예컨대, 함량이 1 내지 20 중량%, 예를 들면 함량이 5 중량%인 용액을 앰플 또는 약병 등의 용기에, 예컨대 2 내지 100 ml, 이를 테면 최대 50 ml까지 충입시키는 것이 가능하다. 비경구 투여 가능한 용액의 제조는, 필요에 따라 비경구 용액에 대하여 통상 사용되는 첨가제를 사용하여 이 기술 분야에 알려진 방법으로 수행할 수 있다. 상기 용액은 이들을 주사에 의하여 또는 주입형, 예컨대 염수 용액의 형태로 투여될 수 있도록 제제될 수 있다. 경구 또는 국부 투여를 위하여, 이들 제제는 통상의 부형제 및 첨가제와 함께 제제하는 것이 가능하다.

[0024] 따라서, 본 발명의 또 다른 목적은 경구 또는 국부 투여 뿐만 아니라, 비경구 정맥내 및 근육내 투여에 특히 유용한 수용성 약제를 제공하는 것으로서, 이들은 특히 철분 결핍성 빈혈의 치료에 유용하다. 또한, 본 발명의 추가의 목적은 철 분 결핍성 빈혈의 치료 및 예방을 위한 본 발명에 따른 철[III]-탄수화물 복합체의 용도, 또는 특히 철분 결핍성 빈혈의 비경구 치료용 약제의 제조 방법을 제공하는 것이다. 상기 약제는 인간 및 수의학 약제로 사용될 수 있다.

[0025] 본 발명의 철[III]-탄수화물 복합체에 의하여 달성되는 장점으로서, 전술한 바와 같은 저독성 뿐만 아니라 고온 멸균화 온도 및 과민성 쇼크의 위험 감소를 들 수 있다. 본 발명에 따른 상기 복합체의 독성은 매우 낮다. LD₅₀이 체중 Kg당 철분이 1400 mg인 기지의 폴루란 복합체에 비하여, 본 발명의 LD₅₀은 체중 Kg당 철분이 2000 mg 이상이다. 본 발명의 복합체의 높은 안정성의 관점에서 보면, 투여량 뿐만 아니라 투여율을 향상시키는 것이 가능하다. 따라서, 본 발명의 약제를 단일 투여형으로 하여 비경구 투여하는 것이 가능하다. 이러한 단일 투여형은 예컨대 철분이 500 내지 1000 mg인데, 이는 예를 들면 1 시간의 기간 중에 투여될 수 있다. 추가의 장점으로서, 출발 물질로 이용된 말토덱스트린들의 입수 가능성이 높다는 점을 들 수 있는데, 이들은 예컨대 식품 가공업계에서 시판 중인 첨가제이다.

[0026] 본 명세서 뿐만 아니라 후술하는 실시예에 있어서, 상기 텍스트로스의 당량은 중량 기준으로 측정된다. 이를 위해서는, 상기 말토덱스트린을 비등 중인 수용액 중에서 펠링(Fehling) 용액과 반응시킨다. 이 반응은 정량적으

로, 즉 상기 펠링 용액이 더 이상 변색되지 않을 때까지 수행된다. 침전된 산화구리[I]은 일정한 중량에 도달하여 중량이 측정될 때까지 105℃에서 건조시킨다. 얻은 결과로부터, 글루코스의 함량(텍스트로스 당량)은 상기 말토텍스트린 건조 물질의 %중량/중량으로서 산출된다. 이를테면, 다음의 용액, 즉 펠링 용액 II 25 ml와 혼합시킨 펠링 용액 I 25 ml; 말토텍스트린 수용액 10 ml(10 % 물/체적)(펠링 용액 I: 500 ml 물에 용해된 황산구리 [II] 34.6 g; 펠링 용액 II; 주석산나트륨칼륨 173 g 및 물 400 ml에 용해된 수산화나트륨 50 g)을 사용하는 것이 가능하다.

실시예

실시예 1

말토텍스트린 100 g(중량 기준 텍스트로스 당량 9.6)을 25℃에서 300 ml 물에 교반하여 용해시킨 다음, pH 10의 차아염소산나트륨 용액 30 g(활성 염소 13 내지 16 중량%)을 가하여 산화시킨다.

우선, 상기 말토텍스트린 산화 생성물 용액을, 이어서 탄산나트륨 용액 554 g(17.3 % 중량/중량)을 실온에서 교반된 염화철[III] 용액 352 g(Fe 12 중량%)에 첨가한다.

이어서, 수산화나트륨을 첨가하여 pH 11까지 조절하고, 용액을 50℃까지 가열한 다음 50℃에서 30분간 유지시킨다. 이어서, 염산을 가하여 pH 5 내지 6까지 산성화시키고, 용액을 50℃에서 30분간 더 유지한 다음, 97 내지 98℃까지 가열하고, 상기 온도를 이 범위에서 30분간 유지한다. 상기 용액을 실온까지 냉각한 후, 수산화나트륨을 첨가하여 pH 6 내지 7까지 조절한다.

이어서, 상기 용액을 멸균 필터를 통하여 여과한 다음, 침전물 검사를 행하였다. 이 후, 1:0.85 범위의 에탄올로 침전시켜 복합체를 분리시킨 다음, 50℃에서 진공 건조시킨다.

수득량은 철분 함량이 중량당 29.3 % 중량/중량(착물 측정법으로 측정)인 갈색 비결정성 분말 125 g(이론 값의 87%에 해당)이다.

분자량(mw)은 271 kDa이다.

실시예 2

말토텍스트린 200 g(중량기준 텍스트로스 당량 9.6)을 25℃에서 300 ml 물에 교반하여 용해시킨 다음, pH 10의 차아염소산나트륨 용액 30 g(활성 염소 13 내지 16 중량%)을 가하여 산화시킨다.

우선, 상기 말토텍스트린 산화 생성물 용액을, 이어서 탄산나트륨 용액 554 g(17.3 % 중량/중량)을 실온에서 교반된 염화철[III] 용액 352 g(Fe 12 중량%)에 첨가한다.

이어서, 수산화나트륨을 첨가하여 pH 11까지 조절하고, 용액을 50℃까지 가열한 다음 50℃에서 30분간 유지시킨다. 이어서, 염산을 가하여 pH 5 내지 6까지 산성화 시키고, 용액을 50℃에서 30 분간 더 유지한 다음, 97 내지 98℃까지 가열하고, 상기 온도를 이 범위에서 30분간 유지한다. 상기 용액을 실온까지 냉각한 후, 수산화나트륨을 첨가하여 pH 6 내지 7까지 조절한다.

이어서, 상기 용액을 멸균 필터를 통하여 여과한 다음 침전물 검사를 행하였

다. 이후, 1:0.85 범위의 에탄올로 침전시켜 복합체를 분리시킨 다음, 50℃에서 진공 건조시킨다.

수득량은 철분 함량이 중량당 22.5 % 중량/중량(착물측정법으로 측정)인 갈색 비결정성 분말 123g(이론 값의 65%에 해당)이다.

분자량(mw)은 141 kDa이다.

실시예 3

말토텍스트린 100 g(중량 기준 텍스트로스 당량 9.6)을 25℃에서 300 ml 물에 교반하여 용해시킨 다음, pH 10의 차아염소산나트륨 용액 30 g(활성 염소 13 내지 16 중량%) 및 브롬화나트륨 0.7g을 가하여 산화시킨다.

우선, 상기 말토텍스트린 산화 생성물 용액을, 이어서 탄산나트륨 용액 554 g(17.3 % 중량/중량)을 실온에서 교반된 염화철[III] 용액 352 g(Fe 12 중량%)에 첨가한다.

이어서, 수산화나트륨을 첨가하여 pH 6.5까지 조절하고, 용액을 50℃까지 가열한 다음 50℃에서 60분간 유지시킨다. 이어서, 염산을 가하여 pH 5 내지 6까지 산성화 시키고, 용액을 50℃에서 30 분간 더 유지한 다음, 97 내

지 98℃까지 가열하고, 상기 온도를 이 범위에서 30분간 유지한다. 상기 용액을 실온까지 냉각한 후, 수산화나트륨을 첨가하여 pH 6 내지 7까지 조절한다.

[0046] 이어서, 상기 용액을 멸균 필터를 통하여 여과한 다음, 침전물 검사를 행하였다. 이 후, 1:0.85 범위의 에탄올로 침전시켜 복합체를 단리시킨 다음, 50℃에서 진공 건조시킨다.

[0047] 수득량은 철분 함량이 26.8 % 중량/중량(착물 측정법으로 측정)인 갈색 비결정성 분말 139g(이론 값의 88%에 해당)이다.

[0048] 분자량(mw)은 140 kDa이다.

[0049] 실시예 4

[0050] 말토덱스트린 45 g(중량 기준 텍스트로스 당량 6.6)및 말토덱스트린 45 g(중량 기준 텍스트로스 당량 14.0)의 혼합물을 25℃에서 300 ml 물에 교반하여 용해시킨 다음, pH 10의 차아염소산나트륨 용액 25 g(활성 염소 13 내지 16 중량%)및 브롬화나트륨 0.6 g을 가하여 산화시킨다.

[0051] 우선, 상기 말토덱스트린 산화 생성물 용액을, 이어서 탄산나트륨 용액 554 g(17.3 % 중량/중량)을 실온에서 교반된 염화철[III] 용액 352 g(Fe 12 중량%)에 첨가한다.

[0052] 이어서, 수산화나트륨을 첨가하여 pH 11까지 조절하고, 용액을 50℃까지 가열한 다음 50℃에서 30분간 유지시킨다. 이어서, 염산을 가하여 pH 5 내지 6까지 산성화 시키고, 상기 용액을 50℃에서 30 분간 더 유지한 다음, 97 내지 98℃까지 가열하고, 상기 온도를 이 범위에서 30분간 유지한다. 상기 용액을 실온까지 냉각한 후, 수산화나트륨을 첨가하여 pH 6 내지 7까지 조절한다.

[0053] 이어서, 상기 용액을 멸균 필터를 통하여 여과한 다음, 침전물 검사를 행하였다. 이후, 1:0.85 범위의 에탄올로 침전시켜 복합체를 단리시킨 다음, 50℃에서 진공 건조시킨다.

[0054] 수득량은 철분 함량이 26.5 % 중량/중량(착물 측정법으로 측정)인 갈색 비결정성 분말 143g(이론값의 90%에 해당)이다.

[0055] 분자량(mw)은 189 kDa이다.

[0056] 실시예 5

[0057] 말토덱스트린 90 g(중량 기준 텍스트로스 당량 14.0)을 25℃에서 300 ml 물에 교반하여 용해시킨 다음, pH 10의 차아염소산나트륨 용액 35 g(활성 염소 13 내지 16 중량%)및 브롬화나트륨 0.6 g을 가하여 산화시킨다.

[0058] 우선, 상기 말토덱스트린 산화 생성물 용액을, 이어서 탄산나트륨 용액 554 g(17.3 % 중량/중량)을 실온에서 교반된 염화철[III] 용액 352 g(Fe 12 중량%)에 첨가한다.

[0059] 이어서, 수산화나트륨을 첨가하여 pH 11까지 조절하고, 용액을 50℃까지 가열한 다음 50℃에서 30분간 유지시킨다. 이어서, 염산을 가하여 pH 5 내지 6까지 산성화 시키고, 상기 용액을 50℃에서 30 분간 더 유지한 다음, 97 내지 98℃까지 가열하고, 상기 온도를 이 범위에서 30분간 유지한다. 상기 용액을 실온까지 냉각한 후, 상기 pH를 수산화나트륨을 첨가하여 6 내지 7까지 조절한다.

[0060] 이어서, 상기 용액을 멸균 필터를 통하여 여과한 다음, 침전물 검사를 행하였다. 이후, 1:0.85 범위의 에탄올로 침전시켜 상기 복합체를 단리시킨 다음, 50℃에서 진공 건조시킨다.

[0061] 수득량은 철분 함량이 29.9 % 중량/중량(착물 측정법으로 측정)인 갈색 비결정성 분말 131g(이론 값의 93%에 해당)이다.

[0062] 분자량(mw)은 118 kDa이다.

[0063] 실시예 6

[0064] 말토덱스트린 45 g(중량 기준 텍스트로스 당량 5.4)및 말토덱스트린 45 g(중량 기준 텍스트로스 당량 18.1)의 혼합물을 25℃에서 300 ml 물에 교반하여 용해시킨 다음, pH 10의 차아염소산나트륨 용액 31 g(활성 염소 13 내지 16 중량%)및 브롬화나트륨 0.7 g을 가하여 산화시킨다.

[0065] 우선, 상기 말토덱스트린 산화 생성물 용액을, 이어서 탄산나트륨 용액 554 g(17.3 % 중량/중량)을 실온에서 교반된 염화철[III] 용액 352 g(Fe 12 중량%)에 첨가한다.

- [0066] 이어서, 수산화나트륨을 첨가하여 pH 11까지 조절하고, 상기 용액을 50℃까지 가열한 다음 50℃에서 30분간 유지시킨다. 이어서, 염산을 가하여 pH 5 내지 6까지 산성화 시키고, 용액을 50℃에서 30 분간 더 유지한 다음, 97 내지 98℃까지 가열하고, 상기 온도를 이 범위에서 30분간 유지한다. 상기 용액을 실온까지 냉각한 후, 수산화나트륨을 첨가하여 pH 6 내지 7까지 조절한다.
- [0067] 이어서, 상기 용액을 멸균 필터를 통하여 여과한 다음, 침전물 검사를 행하였다. 이후, 1:0.85 범위의 에탄올로 침전시켜 복합체를 분리시킨 다음, 50℃에서 진공 건조시킨다.
- [0068] 수득량은 철분 함량이 27.9 % 중량/중량(착물 측정법으로 측정)인 갈색 비결정성 분말 134g(이론값의 88%에 해당)이다.
- [0069] 분자량(mw)은 178 kDa이다.
- [0070] **실시예 7**
- [0071] 말토텍스트린 100 g(중량 기준 텍스트로스 당량 9.6)을 25℃에서 300 ml 물에 교반하여 용해시킨 다음, pH 10의 차아염소산나트륨 용액 29 g(활성 염소 13 내지 16 중량%) 및 브롬화나트륨 0.7 g을 가하여 산화시킨다.
- [0072] 우선, 상기 말토텍스트린 산화 생성물 용액을, 이어서 탄산나트륨 용액 554 g(17.3 % 중량/중량)을 실온에서 교반된 염화철(III) 용액 352 g(Fe 중량의 12 중량%)에 첨가한다.
- [0073] 이어서, 수산화나트륨을 첨가하여 pH 11까지 조절하고, 용액을 50℃까지 가열한 다음 50℃에서 30분간 유지시킨다. 이어서, 염산을 가하여 pH 5 내지 6까지 산성화 시키고, 상기 용액을 50℃에서 70 분간 더 유지한다, 상기 용액을 실온까지 냉각한 후, 수산화나트륨을 첨가하여 pH 6 내지 7까지 조절한다.
- [0074] 이어서, 상기 용액을 멸균 필터를 통하여 여과한 다음, 침전물 검사를 행하였다. 이후, 1:0.85 범위의 에탄올로 침전시켜 복합체를 분리시킨 다음, 50℃에서 진공 건조시킨다.
- [0075] 수득량은 철분 함량이 중량당 24.5 % 중량/중량(착물 측정법으로 측정)인 갈색 비결정성 분말 155g(이론값의 90%에 해당)이다.
- [0076] 분자량(mw)은 137 kDa이다.
- [0077] **실시예 8**
- [0078] 말토텍스트린 126 g(중량 기준 텍스트로스 당량 6.6)을 25℃에서 300 ml 물에 교반하여 용해시킨 다음, pH 10의 차아염소산나트륨 용액 24 g(활성 염소 13 내지 16 중량%) 및 브롬화나트륨 0.7 g을 가하여 산화시킨다.
- [0079] 우선, 상기 말토텍스트린 산화 생성물 용액을, 이어서 탄산나트륨 용액 554 g(17.3 % 중량/중량)을 실온에서 교반된 염화철(III) 용액 352 g(Fe 12 중량%)에 첨가한다.
- [0080] 이어서, 수산화나트륨을 첨가하여 pH 11까지 조절하고, 상기 용액을 50℃까지 가열한 다음 50℃에서 30분간 유지시킨다. 이어서, 염산을 가하여 pH 5 내지 6까지 산성화 시키고, 용액을 50℃에서 70 분간 더 유지한다. 상기 용액을 실온까지 냉각한 후, 수산화나트륨을 첨가하여 pH 6 내지 7까지 조절한다.
- [0081] 이어서, 상기 용액을 멸균 필터를 통하여 여과한 다음, 침전물 검사를 행하였다. 이후, 1:0.85 범위의 에탄올로 침전시켜 복합체를 분리시킨 다음, 50℃에서 진공 건조시킨다.
- [0082] 수득량은 철분 함량이 21.35 % 중량/중량(착물 측정법으로 측정)인 갈색 비결정성 분말 171g(이론 값의 86%에 해당)이다.
- [0083] 분자량(mw)은 170 kDa이다.
- [0084] **비교 실험**
- [0085] 이하에서는 상기 철 탄수화물 복합체의 특성을 시판되는 철 수크로스 복합체와 비교하고 있다. 본 발명에 따라 철분 함량이 증가될 수 있고, 열처리가 더 고 온도에서 수행될 수 있으며, 독성(LD₅₀)이 저하될 수 있다는 사실을 알 수 있다.

[0086]		본 발명의 복합체	수산화철/수크로스 복합체
	철분 함량 (%)	5.0	2.0
	pH	5 ~ 7	10.5 ~ 11.0

분자량 (kDa)	80 ~ 350	34 ~ 54
열처리	121℃/15	100℃/35
LD ₅₀ i.v. w.m.(mg Fe/Kg-체중)	>2000	>200