



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105348401 A

(43) 申请公布日 2016. 02. 24

(21) 申请号 201510909616. 5

A61P 3/02(2006. 01)

(22) 申请日 2012. 06. 21

(30) 优先权数据

11170761. 8 2011. 06. 21 EP

(62) 分案原申请数据

201280029882. 3 2012. 06. 21

(71) 申请人 塞热姆沃克贝恩堡股份公司

地址 德国萨勒贝尔恩布尔格

(72) 发明人 维尔纳·齐默尔曼 扬·卢科奇克

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

代理人 顾晋伟 赵丹

(51) Int. Cl.

C08B 31/12(2006. 01)

A61K 47/48(2006. 01)

A61K 33/26(2006. 01)

A61P 7/06(2006. 01)

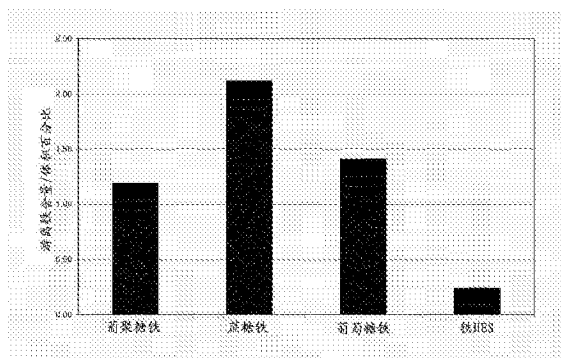
权利要求书2页 说明书9页 附图1页

(54) 发明名称

用于制造羟乙基淀粉衍生物的方法

(57) 摘要

本发明涉及用于制造在其末端的至少一个上携带有庚糖酸残基的经改性羟乙基淀粉的方法。根据本发明,进行以下步骤:a) 将羟乙基淀粉溶解在水中,b) 将 pH 值调节至 8.0 至 10.0 的值,c) 向所述羟乙基淀粉溶液添加氰化合物,将所述溶液加热至 80℃ 至 99℃ 的温度并将所述溶液在该温度下保持第一时期,以及 d) 将 pH 值调节至 2.0 至 4.0 的值,使所述溶液达到 50℃ 至 90℃ 的温度并将所述溶液在该温度下保持第二时期。



1. 一种包含羟乙基淀粉衍生物的药物组合物,所述羟乙基淀粉衍生物可通过包括以下步骤的方法获得:

a) 将羟乙基淀粉溶解在水中,

b) 将 pH 值调节至 8.0 至 10.0 的值,

c) 向所述羟乙基淀粉溶液添加氰化合物,将所述溶液加热至 80℃至 99℃的温度并将所述溶液在该温度下保持第一时期,以及

d) 将 pH 值调节至 2.0 至 4.0 的值,使所述溶液达到 50℃至 90℃的温度并将所述溶液在该温度下保持第二时期。

2. 一种包含羟乙基淀粉衍生物和铁离子的络合物的药物组合物,所述络合物可通过包括以下步骤的方法获得:

a) 将羟乙基淀粉溶解在水中,

b) 将 pH 值调节至 8.0 至 10.0 的值,

c) 向所述羟乙基淀粉溶液添加氰化合物,将所述溶液加热至 80℃至 99℃的温度并将所述溶液在该温度下保持第一时期,

d) 将 pH 值调节至 2.0 至 4.0 的值,使所述溶液达到 50℃至 90℃的温度并将所述溶液在该温度下保持第二时期

e) 将所述溶液冷却至 10℃至 40℃的温度,

f) 向所述溶液添加铁化合物,

g) 在第三时期之后,将所述溶液的 pH 值调节至 2.0 至 4.0 的值,以及

h) 通过将以下过程进行至少一次来使所形成的羟乙基淀粉络合物稳定:加热至 80℃至 99℃的温度,冷却至 10℃至 40℃的温度,以及将 pH 值调节至 3.0 至 7.0 的值。

3. 根据权利要求 2 所述的药物组合物,其中以如下方式进行步骤 h):使在接着上一个加热步骤的加热步骤之后得到的 pH 值高于在所述上一个加热步骤中的 pH 值。

4. 根据权利要求 2 或权利要求 3 所述的药物组合物,其中通过以下子步骤来进行步骤 h):

h1) 将所述溶液加热至 80℃至 99℃的温度,将所述溶液在该温度下保持第四时期,冷却至 10℃至 40℃的温度,将 pH 值调节至 3.0 至 5.0 的值,

h2) 将所述溶液加热至 80℃至 99℃的温度,将所述溶液在该温度下保持第五时期,冷却至 10℃至 40℃的温度,将 pH 值调节至 4.0 至 6.0 的值,以及

h3) 将所述溶液加热至 80℃至 99℃的温度,将所述溶液在该温度下保持第六时期,冷却至 10℃至 40℃的温度,将 pH 值调节至 5.0 至 7.0 的值。

5. 一种衍生自羟乙基淀粉的羟乙基淀粉衍生物,其中所述羟乙基淀粉衍生物在其末端的至少一个上携带有庚糖酸残基。

6. 根据权利要求 5 所述的羟乙基淀粉衍生物,其中所述羟乙基淀粉衍生物的重均分子量小于 200000g/mol。

7. 根据权利要求 5 或权利要求 6 所述的羟乙基淀粉衍生物,其中所述羟乙基淀粉衍生物的平均摩尔取代度为 0.4 至 0.6。

8. 根据权利要求 5 或权利要求 6 所述的羟乙基淀粉衍生物,其中所述羟乙基淀粉衍生物由马铃薯淀粉制备。

9. 根据权利要求 5 所述的羟乙基淀粉衍生物,其中所述羟乙基淀粉衍生物与铁离子络合。

10. 根据权利要求 9 所述的羟乙基淀粉衍生物,其中所述铁离子为铁(III)离子。

11. 根据权利要求 9 或权利要求 10 所述的羟乙基淀粉衍生物,其中所形成络合物的旋转半径为 30 至 70nm。

用于制造羟乙基淀粉衍生物的方法

[0001] 本申请是申请日为 2012 年 6 月 21 日、申请号为“201280029882.3”、发明名称为“用于制造羟乙基淀粉衍生物的方法”的中国专利申请的分案申请,原申请是国际申请 PCT/EP2012/061958 的中国国家阶段申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及用于制造羟乙基淀粉的方法。

背景技术

[0003] 处于长期血液透析之下的患有末期肾病的患者经常表现出缺铁性贫血。这是基于以下事实,在血液透析中施用重组人红细胞生成素导致对铁的需求增加,其不能通过肠的铁吸收满足。因此,需要补充铁以支持由红细胞生成素治疗引起的红细胞生成从而抑制肾性贫血。

[0004] 存在多种用于向患者施用铁的制剂。这些制剂通常是铁离子与聚合碳水化合物(如葡聚糖)或者有机化合物(如蔗糖或葡萄糖酸盐)的络合物以与金属离子形成多核络合物。

[0005] 特别地,过去使用葡聚糖络合铁来治疗缺铁性贫血。然而,这种葡聚糖具有相当多的副作用,可能表现出过敏效果,因为抗链球菌抗体可以与葡聚糖反应。

[0006] Ternes 等:“Iron availability and complex stability of iron hydroxyethyl starch and iron dextran—a comparative in vitro study with liver cells and macrophages”,Nephrology Dialysis Transplantation 22(2007),2824-2830 描述了羟乙基淀粉作为铁离子载体的用途。然而,迄今尚未公开能够以可靠方式生产大量羟乙基淀粉的合适的制造方法。

发明内容

[0007] 本发明的目的是提供用于生产适合作为金属离子载体的羟乙基淀粉的方法。

[0008] 该目的通过具有本发明的方法来实现。所述方法包括以下步骤:

[0009] a) 首先,将羟乙基淀粉溶解在水中。

[0010] b) 随后,将 pH 值调节至 8.0 至 10.0 的值。

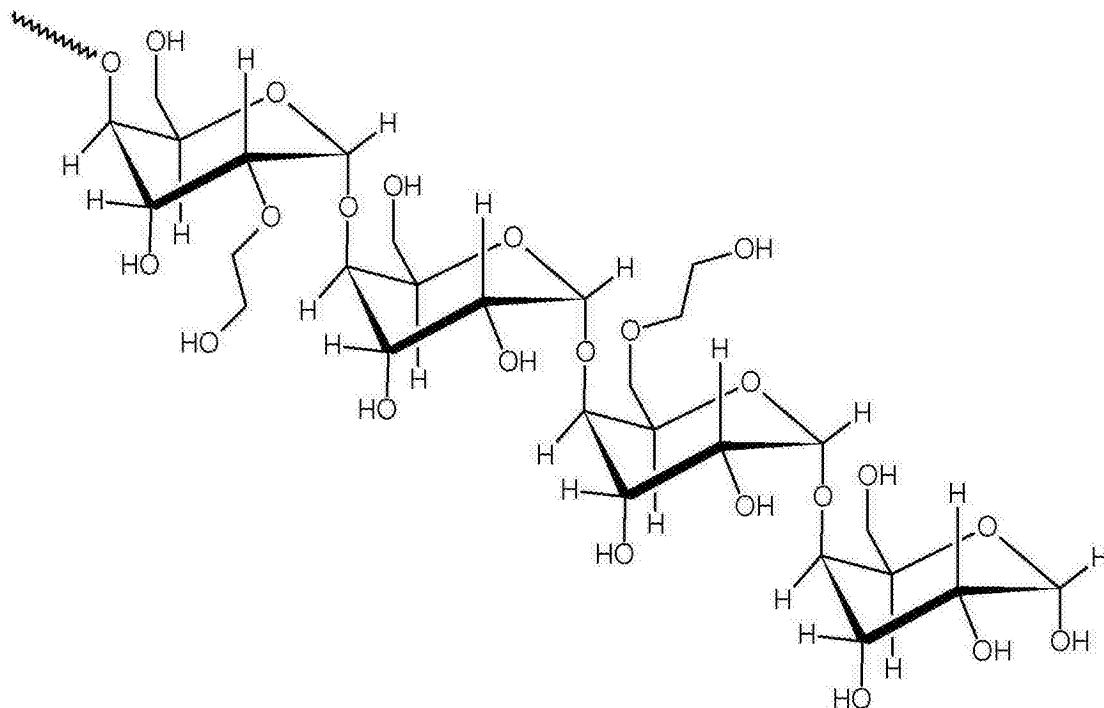
[0011] c) 然后,向羟乙基淀粉溶液添加氰化合物。然后,将溶液加热至 80℃至 99℃的温度并在该温度下保持第一时期。

[0012] d) 最后,将 pH 值调节至 2.0 至 4.0 的值,使溶液达到 50℃至 90℃的温度并在该温度下保持第二时期。

[0013] 通过该方法制造的淀粉的特征在于在其末端的至少一个上携带有庚糖酸残基。因此,这样的淀粉根据淀粉分子中存在的末端葡糖基残基的数量每分子可携带若干庚糖酸残基。该庚糖酸残基提高了羟乙基淀粉的亲水性,并提高了由该羟乙基淀粉与配体(如金属离子诸如铁离子)形成的络合物的稳定性。

[0014] 更概况地讲,羟乙基淀粉(HES)是其中单个葡萄糖基残基的一些羟基被羟乙基残基取代的淀粉。羟乙基淀粉结构的一个示例性摘录描述于下式:

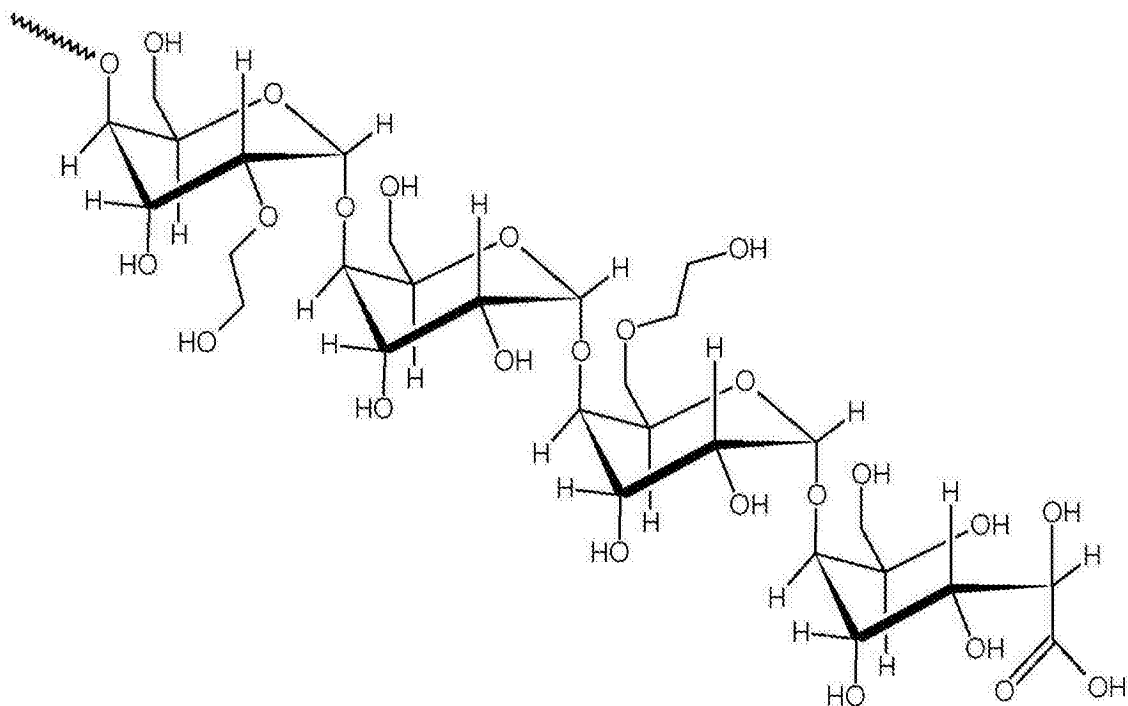
[0015]



[0016] 应理解羟乙基残基的量(在当前情况下淀粉的每四个葡萄糖基残基具有两个羟乙基残基)仅是示例性的。在以上所描述的式中,仅示出了单葡萄糖基残基之间的1,4- α 糖苷键。然而,如本领域技术人员熟知的,淀粉还包含1,6- α 糖苷键,导致淀粉支化并增加了淀粉分子中末端葡萄糖基残基的数量。

[0017] 如果将羟乙基淀粉的一个末端用庚糖酸残基修饰,那么根据修饰的淀粉(其携带一个庚糖酸残基)可以如下描述:

[0018]



[0019] 通过将羟乙基淀粉的末端葡萄糖基残基转变成庚糖酸残基来进行由庚糖酸残基的修饰。具体的反应方案将在后面更详细解释。

[0020] 优选地,所述方法中使用的羟乙基淀粉的重均分子量 (M_w) 小于 200 000g/mol,特别是小于 130 000g/mol,特别是小于 100 000g/mol,特别是小于 90 000g/mol,特别是小于 80 000g/mol,以及尤其特别是小于 75 000g/mol。非常合适的分子量为 55 000g/mol 至 85 000g/mol。这样的羟乙基淀粉具有比目前在医学领域中使用的(未修饰)羟乙基淀粉相对更低的分子量。用于确定羟乙基淀粉分子量的合适的方法是尺寸排阻色谱法 (SEC)。

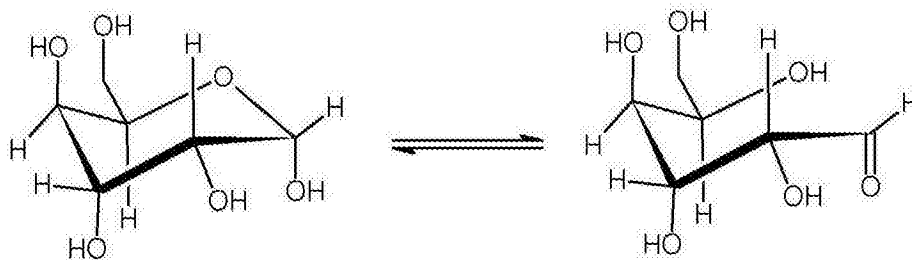
[0021] 在一个优选实施方案中,羟乙基淀粉的平均摩尔取代度为 0.4 至 0.6,特别是 0.45 至 0.55。特别优选约 0.50 的平均摩尔取代度。平均摩尔取代度是每个葡萄糖基残基中被羟乙基残基取代的羟基的量。由于每个葡萄糖单元(或葡萄糖基残基)具有三个羟基,所以平均摩尔取代度最大可以是 3。0.5 的平均摩尔取代度是指(平均而言或在统计学基础上)每两个葡萄糖基残基中有一个羟基被羟乙基残基取代。

[0022] 在一个优选实施方案中,羟乙基淀粉的重均分子量为 55 000 至 85 000g/mol,优选地约 70 000g/mol,平均摩尔取代度为 0.45 至 0.55,特别是约 0.50。具有 70 000g/mol $\pm$ 15 000g/mol 的分子量和 0.5 $\pm$ 0.05 的平均摩尔取代度的这样的羟乙基淀粉也可以称为 HES 70/0.5。

[0023] 通常,羟乙基淀粉可具有不同的有机来源。例如,羟乙基淀粉可由糯玉米淀粉开始生产。然而在一个优选实施方案中,使用马铃薯淀粉用作生产羟乙基淀粉的原料,然后将羟乙基淀粉进一步修饰以含有至少一个庚糖酸残基。糯玉米淀粉和马铃薯淀粉的区别在于关于 1,4- α 糖苷键和 1,6- α 糖苷键的量的摩尔构成。

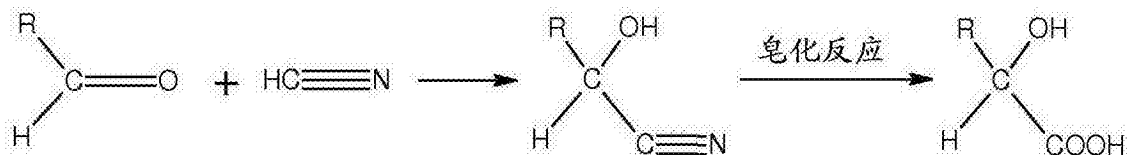
[0024] 现在更详细地描述在上述反应步骤 a) 至 d) 期间发生的反应。首先,应注意的是羟乙基淀粉的葡萄糖残基存在两种互变异构形式,即环状半缩醛形式(表示在以下反应方案中的左边)和打开的醛形式(表示在以下反应方案中的右边):

[0025]



[0026] 这样的葡萄糖基残基的醛基可以与氰化合物的氰基反应以形成新 C-C 单键。通过降低 pH 值,发生了氰基的皂化反应。该反应的结果是向现有分子中引入了羧基。所根据的反应方案描述如下:

[0027]



[0028] 在一个优选实施方案中,在步骤 a) 中将羟乙基淀粉溶解在具有高纯度水平的水(例如高纯水、超纯水或注射用水)中。在另一个优选实施方案中,将淀粉溶解以达到 12.0 至 20.0° Bx 的浓度。测量单位° Bx(白利度)是表示水溶液的糖含量的单位。该单位是本领域技术人员熟知的。1° Bx 相当于 100g 溶液中 1g 蔗糖。因此,1° Bx 相当于 1 重量百分比(w/w)的蔗糖。此外,在淀粉如羟乙基淀粉的情况下,可将° Bx 以 1:1 转换成重量百分比。因此,具有 1% (w/w) 浓度的羟乙基淀粉溶液具有 1° Bx 的淀粉浓度。因此,12.0 至 20.0° Bx 相当于 12.0%至 20.0% (w/w) 羟乙基淀粉。

[0029] 优选地,浓度为 13.0 至 19.0° Bx,非常优选地,浓度为 14.0 至 18.0° Bx。

[0030] 在一个实施方案中,在步骤 b) 中将 pH 值调节至 8.5 至 9.5 的值。钠碱液(sodium lye)(氢氧化钠的水溶液)非常适于该 pH 调节。

[0031] 在一个优选实施方案中,在步骤 c) 中使用氰化钠作为氰化合物。在另一个优选实施方案中,将溶液加热至 83°C 至 95°C 的温度,特别是 86°C 至 92°C 的温度。当溶液在该温度下保持第一时期时,优选通气。该反应步骤也称作碱热处理。第一时期优选为 3 至 8 小时,特别是 4 至 7 小时,特别是约 5 小时长。

[0032] 在步骤 d) 中,将 pH 值优选调节至 2.5 至 3.5 的值。盐酸非常适合于该 pH 调节。在一个优选实施方案中,在步骤 d) 中使溶液达到 60°C 至 80°C 的温度。溶液优选通气同时在该温度下保持第二时期。该反应步骤也称为酸热处理。第二时期优选为 10 至 16 小时长,特别是 12 至 14 小时。

[0033] 如上文已经指明的,庚糖酸修饰的羟乙基淀粉很适合作为能够以非常合适的方式由经修饰羟乙基淀粉络合的金属离子的载体。如果金属离子是铁离子时尤其如此。因此,在一个优选实施方案中,羟乙基淀粉与铁离子络合。这种经修饰羟乙基淀粉内的铁离子络合物是向人体或动物体提供铁的合适的载体。在这方面,根据本发明的方面生产的经修饰羟乙基淀粉是非常合适的用于金属离子(例如,铁离子)的载体分子。

[0034] 为了制造这样的络合物,在一个优选实施方案中,在方法步骤 d) 后是下述的另外的方法步骤:

[0035] e) 将溶液冷却至 10°C 至 40°C 的温度。

[0036] f) 向溶液中添加铁化合物。

[0037] g) 在添加铁化合物后经过第三时期后,将溶液的 pH 值调节至 2.0 至 4.0 的值。

[0038] h) 最后,通过至少一次热处理使羟乙基淀粉和铁化合物的络合物稳定化。该热处理通过将溶液加热至 80℃至 99℃的温度,冷却至 10℃至 40℃的温度,然后将 pH 值调节至 3.0 至 7.0 的值来进行。

[0039] 在一个优选的实施方案中,在步骤 e) 和 / 或 h) 中将溶液冷却至 15℃至 35℃的温度,特别是 20℃至 30℃的温度。

[0040] 在另一个实施方案中,在步骤 f) 中添加的铁化合物是铁盐。在这样做时,铁离子特别易于接近以形成与羟乙基淀粉的络合物。

[0041] 在一个实施方案中,络合物中金属离子的存在量为 1% (w/w) 至 20% (w/w),特别是 2% (w/w) 至 15% (w/w),特别是 3% (w/w) 至 10% (w/w),特别是 4% (w/w) 至 6% (w/w),特别是约 5% (w/w),在每一种情况下都是相对于羟乙基淀粉和金属离子的络合物的总重量。

[0042] 在一个优选实施方案中,铁离子是三价铁的离子,即铁 (III) 离子。其具有 +3 的氧化数并且也可写成 Fe^{3+} 离子。三价铁离子可通过三价铁盐、氧化铁或氢氧化铁提供。其他本身是本领域技术人员已知的三价铁化合物也适于提供三价铁离子。因此,在一个实施方案中,铁盐是铁 (III) 盐。

[0043] 在另一个优选实施方案中,羟乙基淀粉和铁离子的络合物的旋转半径为约 30 至 70nm,特别是约 40 至 60nm,特别是约 45 至 55nm,尤其特别是约 50nm。因此,络合物具有堪比病毒的尺寸。络合物的尺寸 (或旋转半径) 可以例如通过场流分离 (FFF) 确定,尤其是如果作为不对称流 FFF 进行。该方法本身是本领域技术人员已知,在本文中不再详细描述。

[0044] 羟乙基淀粉和铁离子的络合物的最终溶液优选具有深棕色颜色,其表现出小于或等 25mm²/s 的粘度、1.050 至 1.150g/ml 的密度、5.0 至 7.5 的 pH 值、低于 0.5ppm 的氰化物含量、低于 0.1g/100ml 的游离铁含量、低于 0.5g/100ml 的氯化物含量、4.750 至 5.250g/100ml 的总铁含量、5 至 15g/100ml 的 HES 含量和 / 或 10 至 25g/100ml 的干物质含量。

[0045] 在一个优选实施方案中,并不是满足了全部前述标准,而是仅满足了前述标准中的一些,其中这些参数的任意组合也是可以的。

[0046] 在另一个优选实施方案中,在步骤 g) 中将溶液的 pH 值调节至 2.5 至 3.5 的值。该 pH 调节可以例如用碳酸盐 (例如碳酸钠),尤其是碳酸盐溶液形式的碳酸盐完成。第三时期优选为 12 至 48 小时长,特别是 24 至 36 小时。

[0047] 在一个实施方案中,以这样的方式进行步骤 h),使得在接着之前加热步骤的加热步骤后得到的 pH 值高于在所述之前加热步骤中的 pH 值。

[0048] 在另一个优选实施方案中,通过进行以下子步骤来实施所述方法的热处理步骤 h) :

[0049] h1) 将溶液加热至 80℃至 99℃的温度,在该温度下保持第四时期,冷却至 10℃至 40℃的温度,然后将溶液的 pH 值调节至 3.0 至 5.0 的值。

[0050] h2) 然后将溶液再次加热至 80℃至 99℃的温度,在该温度下保持第五时期,冷却

至 10℃至 40℃的温度,然后将溶液的 pH 值调节至 4.0 至 6.0 的值。

[0051] h3) 最后,将溶液再次加热至 80℃至 99℃的温度,在该温度下保持第六时期,冷却至 10℃至 40℃的温度,然后将溶液的 pH 值调节至 5.0 至 7.0 的值。

[0052] 在进行这三个随后的子步骤 h1) 至 h3) 中,溶液的 pH 值优选从步骤 h1) 到步骤 h2) 到步骤 h3) 升高。优选地,在步骤 h1) 中将溶液调节至 3.5 至 4.5 的 pH 值。在一个实施方案中,在步骤 h2) 中将溶液的 pH 值调节至 4.5 至 5.5 的值。在另一个实施方案中,在步骤 h3) 中将溶液的 pH 值调节至 5.5 至 6.5 的值。

[0053] 在一个优选实施方案中,在步骤 h1)、h2) 和 h3) 中任一步骤中将溶液加热至 85℃至 95℃的温度,其中所有反应步骤中的温度彼此独立。

[0054] 在另一个优选实施方案中,在步骤 h1)、h2) 和 h3) 中任一步骤中将溶液冷却至 15℃至 35℃的温度,特别是 20℃至 30℃的温度,其中所有反应步骤中的温度彼此独立。

[0055] 第四、第五和第六时期各自优选 15 分钟至 3 小时,特别是 30 分钟至 2 小时,特别是 45 分钟至 1.25 小时,尤其特别是约 1 小时长,其中每一时期的持续时间独立于其他时期的持续时间。

[0056] 尤其是根据任意优选实施方案进行时,步骤 h) 对于羟乙基淀粉和铁或其他金属化合物产生的络合物的结构形成是决定性的。

[0057] 在一个优选实施方案中,用于形成羟乙基淀粉和铁的络合物的铁化合物是铁(III) 盐。氯化铁(III) (也称作氯化铁, FeCl_3) 是非常适合该目的的合适的铁盐。

[0058] 为了调节所形成溶液的浓度,可以将溶液浓缩直至达到特定羟乙基淀粉浓度或铁浓度。如果浓度已经高于所需要的,可以稀释所形成的溶液。适于稀释的手段是水,例如注射用水。

[0059] 为了将 pH 值调节至期望值,可以使用任意碱或酸。氢氧化钠和盐酸是非常适合于调节 pH 值的手段。

[0060] 在一个实施方案中,还控制溶液的粘度和 / 或密度。

[0061] 最后,可以过滤溶液以减少溶液中存在的细菌的量。最后,将溶液装进合适的包装。

[0062] 本发明还涉及通过根据上述解释的方法生产的羟乙基淀粉作为医学产品或药物的活性成分的用途。虽然“普通”羟乙基淀粉已经用做了医学产品(用于体积替换)的活性成分,但是庚糖修饰的羟乙基淀粉并非如此。

[0063] 此外,本发明涉及通过根据以上解释的方法生产的经修饰羟乙基淀粉和铁的络合物作为用于静脉内铁治疗的药物的用途。

[0064] 最后,本发明还涉及通过根据以上解释的方法生产的经修饰羟乙基淀粉和铁的络合物用于治疗缺铁性贫血的用途。

[0065] 因此,还公开了含有通过根据之前解释的方法生产的羟乙基淀粉(尤其是以与金属离子的络合物的形式)的药物组合物。

附图说明

[0066] 图 1 为根据本发明实施例的结果。

具体实施方式

[0067] 通过以下实施例解释本发明的进一步详情。

[0068] 实施例 1 :HES 庚糖酸的制备

[0069] 为了制备庚糖酸修饰的羟乙基淀粉,将 HES 70/0.5 溶解在注射用水中以达到 14.0 至 18.0° Bx 的浓度。然后,用钠碱液将 pH 值调节至 8.5 至 9.5 的值。为了形成羟乙基淀粉的庚糖酸末端,添加氰化钠,将溶液加热至 80℃ 至 95℃。在该反应温度下,使溶液通气 5 小时(碱热处理)。然后,使用盐酸将 pH 值调节至 2.5 至 3.5 的值。然后,将溶液在 60℃ 至 80℃ 的温度下通气 12 至 14 小时(酸热处理)。最后,将溶液冷却至 20℃ 至 30℃ 的温度,调节至 16.0 至 20.0° Bx 的经修饰的羟乙基淀粉浓度。

[0070] 实施例 2 :络合和络合物的稳定化

[0071] 为了形成铁 HES 络合物,将氯化铁(III)添加到实施例 1 的经修饰的羟乙基淀粉(也可使用任意其他经庚糖酸修饰的羟乙基淀粉)。这样做时,使用具有约 40% (w/v) 氯化铁(III)浓度的氯化铁(III)溶液(铁含量 190 至 210mg/ml)。铁与经修饰的羟乙基淀粉的比率为约 1 : 2.7(kg/kg)。在 24 至 36 小时内,向氯化铁(III)和经修饰的羟乙基淀粉的所述溶液中添加 20% 碳酸钠溶液,直到再次达到 2.5 至 3.5 的 pH 值。然后,通过三步温度-时间程序和 pH 调节使络合物稳定化。

[0072] 为了进行第一热处理,将溶液加热至 80℃ 至 95℃ 的温度并搅拌 1 小时。在将溶液冷却至 20℃ 至 30℃ 的温度后,将 pH 值调节至 3.5 至 4.5 的值。

[0073] 对于第二热处理,将溶液再次加热至 80℃ 至 95℃ 的温度并搅拌 1 小时,然后再次冷却至 20℃ 至 30℃ 的温度。然后将 pH 值调节至 4.6 至 5.5 的值。

[0074] 对于第三热处理,将溶液再次加热至 80℃ 至 95℃ 的温度并搅拌 1 小时,冷却至 20℃ 至 30℃ 的温度。然后将 pH 值调节至 5.6 至 6.5 的值。

[0075] 通过这些三步随后的热处理,发生络合物稳定化,因为铁离子在经修饰的淀粉中的非常稳定,但是随后在摄取后可以在有机体内释放。

[0076] 在本实施例中形成的铁 HES 络合物具有 5.04% (w/v) 的铁含量,即铁浓度为每 100ml 溶液 5.04g 铁。

[0077] 实施例 3 :后处理

[0078] 为了进行后处理,将通过进行实施例 2 得到的溶液通过预过滤器层进行预过滤。在该预过滤后,进行超滤。在该超滤的过程中,除去了小分子如溶解盐和低分子量碎片。该超滤作为透析过滤进行,使用注射用水作为溶剂。在滤液达到小于 3mS/cm 的电导率后停止。然后,将溶液浓缩直到达到期望的铁含量。

[0079] 最后,使用注射用水作为稀释介质将铁含量再次调节至期望的离子浓度。此外,通过氢氧化钠或盐酸将溶液的 pH 值调节至目标值。为了表征所形成的溶液,控制粘度、密度和羟乙基淀粉的含量。

[0080] 在这些调节后,将溶液通过预过滤器层和第二滤筒的过滤器级联进行过滤。然后将溶液放进标记的容器中以进一步使用。

[0081] 最终溶液具有棕褐色颜色、粘度 7.2mm²/s、密度 1.090g/ml、pH 值 5.1、氰化物浓度 0.080ppm、游离铁含量 0.056g/100ml、氯化物含量 0.280g/ml、铁含量 5.04g/100ml、HES 含量 8.93g/100ml、干物质含量 12.26g/100ml。

[0082] 实施例 4 :游离铁含量

[0083] 游离铁具有产生活性氧物质的潜力。因此,待向个体施用的铁络合物的游离铁含量应该尽可能低。因此,游离铁含量在其用作药用产品或药物的活性成分的适用性方面是对铁络合物质量的量度。

[0084] 确定在实施例 1 至 3 中所生产的铁 HES 络合物的游离铁含量并与市场上存在的其他铁络合物的游离铁含量进行比较。这些其他铁络合物是 50g/l 铁浓度的葡聚糖铁(以名称 CosmoFer 销售)、20g/l 铁浓度的蔗糖铁(以名称 Venofer 销售)和 12.5g/l 铁浓度的葡萄糖酸铁(以名称 Venofer 销售)。

[0085] 为了确定游离铁含量,使用 UV/VIS 分光光度计进行光谱分析。使用 10mm 测量元件在 533nm 波长下测量校准溶液和各样品溶液的消光。

[0086] 每一种情况下校准溶液是 5.0ml 盐酸羟胺溶液(20% (w/v))、10.0ml 红菲绕啉溶液(33.2% (w/v))、5.0ml 乙酸钠溶液(10% (w/v))和 10ml 铁溶液(0.005mol 硝酸加(10.0-x)ml 水中的 x ml 0.001% (w/v) 硝酸铁(III),其中 x 是 2.0、3.0、4.0、5.0、6.0 和 7.0)的溶液。在使用之前,将溶液每次用 10ml 氯仿萃取三次。将氯仿萃取物(下层)用异丙醇填充至 100ml。

[0087] 每一种情况下样品溶液是 5.0ml 盐酸羟胺溶液(20% (w/v))、10.0ml 红菲绕啉溶液(33.2% (w/v))、5.0ml 乙酸钠溶液(10% (w/v))、2ml 样品和 498ml 水的溶液。在使用之前,将溶液每次用 10ml 氯仿萃取三次。将氯仿萃取物(下层)用异丙醇填充至 100ml。

[0088] 使用异丙醇作为空白确定校准溶液和测试溶液的消光。

[0089] 使用校准溶液的所测量的消光计算回归线和相应的回归方程。使用回归方程确定样品溶液中的铁浓度。

[0090] 结果描述在图 1 中。游离铁含量在葡聚糖的情况下为 1.19% (w/v),在蔗糖铁的情况下为 2.12% (w/v),在葡萄糖酸铁的情况下为 1.41% (w/v),在铁 HES 的情况下为仅 0.24% (w/v)。

[0091] 因此,由根据本发明的方法产生的铁 HES 示出了比目前市场上的其他铁化合物显著更好的络合物稳定性和更低的游离铁含量。因此,本文所描述的经修饰的羟乙基淀粉是用于根据铁 HES 络合物的有价值的基础产品。这种铁 HES 络合物进而是对在人或动物中的医学应用特别有利的化合物。

[0092] 不能将要求保护的制造方法与现有技术中公开的涉及不同原料的制造方法进行比较。例如,使用葡聚糖或糊精作为原材料的制造方法使用完全不同的方法步骤,因为一方面的葡聚糖和糊精和另一方面的羟乙基淀粉的化学性质完全不同,尽管这些物质的化合物结构类似。由使用不同原材料的制造方法得到的技术细节不能转移到当前要求保护的方法。

[0093] 本发明还涉及以下实施方案:

[0094] 1. 一种用于制造在其末端的至少一个上携带有庚糖酸残基的羟乙基淀粉的方法,其特征在于以下步骤:

[0095] a) 将羟乙基淀粉溶解在水中,

[0096] b) 将 pH 值调节至 8.0 至 10.0 的值,

[0097] c) 向所述羟乙基淀粉溶液添加氰化合物,将所述溶液加热至 80℃ 至 99℃ 的温度

并将所述溶液在该温度下保持第一时期,以及

[0098] d) 将 pH 值调节至 2.0 至 4.0 的值,使所述溶液达到 50℃至 90℃的温度并将所述溶液在该温度下保持第二时期。

[0099] 2. 根据实施方案 1 所述的方法,其特征在于所述羟乙基淀粉的重均分子量小于 200 000g/mol,特别是小于 130 000g/mol,特别是小于 100 000g/mol,特别是小于 90 000g/mol,特别是小于 85 000g/mol,特别是小于 80 000g/mol,尤其特别是小于 75 000g/mol。

[0100] 3. 根据实施方案 1 或 2 所述的方法,其特征在于所述淀粉的平均摩尔取代度为 0.4 至 0.6,特别是 0.45 至 0.55。

[0101] 4. 根据前述实施方案中任一项所述的方法,其特征在于所述羟乙基淀粉由马铃薯淀粉制备。

[0102] 5. 根据前述实施方案中任一项所述的方法,其特征在于步骤 d) 之后接着以下步骤:

[0103] e) 将所述溶液冷却至 10℃至 40℃的温度,

[0104] f) 向所述溶液添加铁化合物,

[0105] g) 在第三时期之后,将所述溶液的 pH 值调节至 2.0 至 4.0 的值,以及

[0106] h) 通过将以下过程进行至少一次来使所形成的羟乙基淀粉络合物稳定:加热至 80℃至 99℃的温度,冷却至 10℃至 40℃的温度,以及将 pH 值调节至 3.0 至 7.0 的值。

[0107] 6. 根据实施方案 5 所述的方法,其特征在于以如下方式进行步骤 h):使在接着上一个加热步骤的加热步骤之后得到的 pH 值高于在所述上一个加热步骤中的 pH 值。

[0108] 7. 根据实施方案 5 或 6 所述的方法,其特征在于通过以下子步骤来进行步骤 h):

[0109] h1) 将所述溶液加热至 80℃至 99℃的温度,将所述溶液在该温度下保持第四时期,冷却至 10℃至 40℃的温度,将 pH 值调节至 3.0 至 5.0 的值,

[0110] h2) 将所述溶液加热至 80℃至 99℃的温度,将所述溶液在该温度下保持第五时期,冷却至 10℃至 40℃的温度,将 pH 值调节至 4.0 至 6.0 的值,以及

[0111] h3) 将所述溶液加热至 80℃至 99℃的温度,将所述溶液在该温度下保持第六时期,冷却至 10℃至 40℃的温度,将 pH 值调节至 5.0 至 7.0 的值。

[0112] 8. 根据实施方案 5 至 7 中任一项所述的方法,其特征在于所述铁化合物是铁盐。

[0113] 9. 根据实施方案 8 所述的方法,其特征在于所述铁盐是铁(III)盐。

[0114] 10. 根据实施方案 5 至 9 中任一项所述的方法,其特征在于羟乙基淀粉和铁的所述络合物的旋转半径为 30 至 70nm,特别是 40 至 60nm,特别是 45 至 55nm。

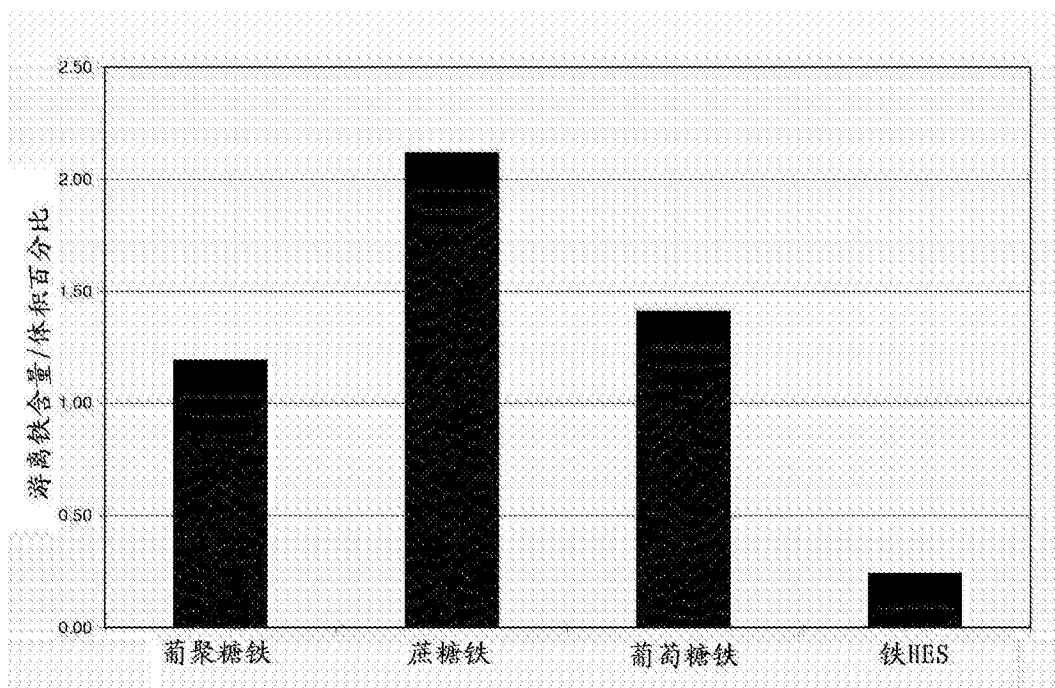


图 1

Abstract

The invention relates to a method for manufacturing a modified hydroxyethyl starch carrying a heptonic acid residue on at least one of its termini. According to the invention, the following steps are carried out: a) dissolving hydroxyethyl starch in water, b) adjusting the pH value to a value of 8.0 to 10.0, c) adding a cyanide compound to the hydroxyethyl starch solution, heating the solution to a temperature of 80 to 99 °C and keeping it at this temperature for a first time period, and d) adjusting the pH value to a value of 2.0 to 4.0, bringing the solution to a temperature of 50 to 90 °C and keeping it at this temperature for a second time period.