

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03807968.2

[51] Int. Cl.

C08B 30/18 (2006.01)

A61K 33/26 (2006.01)

A61K 31/715 (2006.01)

A61P 7/06 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 4 月 11 日

[11] 授权公告号 CN 1309741C

[22] 申请日 2003.4.8 [21] 申请号 03807968.2
[30] 优先权
[32] 2002. 4. 9 [33] DK [31] PA200200512
[86] 国际申请 PCT/DK2003/000228 2003.4.8
[87] 国际公布 WO2003/087164 英 2003.10.23
[85] 进入国家阶段日期 2004.10.8
[73] 专利权人 法玛科思莫斯控股有限公司
地址 丹麦罗斯基勒
[72] 发明人 H·B·安得里森 L·克里斯坦森
[56] 参考文献
US6291440B1 2001.9.18
US4189474A 1980.2.19
GB1076219A 1967.7.19
审查员 朱 颖

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所
代理人 唐晓峰

权利要求书 3 页 说明书 13 页

[54] 发明名称

用于治疗缺铁性贫血的铁糊精化合物

[57] 摘要

治疗缺铁性贫血的铁-糊精化合物，包含重量平均分子量等于或低于 3,000 道尔顿且数均分子量高于或等于 400 道尔顿的氢化糊精，其与羟基氧化铁稳定的缔合。由于糊精的分子量必须狭窄，本发明的另一个重要特征是具有最高分子量的糊精的 10% 部分具有低于 4,500 道尔顿的重量平均分子量，且该糊精的 90% 部分具有低于 3,000 道尔顿的分子量。进一步重要的是具有最低分子量的 10% 部分具有 340 道尔顿或更高的重量平均分子量。

1. 铁糊精化合物,由氢化糊精与羟基氧化铁的稳定缔合物构成,其特征在于所述氢化糊精的重量平均分子量 M_w 等于或低于 3,000 道尔顿且数均分子量高于或等于 400 道尔顿,其中具有最高分子量的所述氢化糊精的 10%部分具有重量平均分子量低于 4,500 道尔顿,且 90%的该糊精具有低于 3,500 道尔顿的分子量,并且其中具有最低分子量的所述氢化糊精的 10%部分具有重量平均分子量为 340 道尔顿或更多。

2. 根据权利要求 1 的铁糊精化合物,其中所述糊精的 M_w 为 1,000 道尔顿。

3. 根据权利要求 1 的铁糊精化合物,其是铁含量为 10-45%(w/w) 的粉末。

4. 根据权利要求 1 的铁糊精化合物,其为水溶液形式,其中铁含量为 1-30% (重量/体积)。

5. 根据权利要求 4 的铁糊精化合物,其为水溶液形式,其中铁含量为 5-25% (重量/体积)。

6. 权利要求 1 的铁糊精化合物的制备方法,包括步骤:

(a) 水解淀粉或糊精以便减少其分子量,直到水解的淀粉或糊精与碘不形成强有色的复合物,

(b) 氢化得到的水解糊精以将功能性醛基转化成醇基,

(c) 按照尺寸分级氢化水解的混合物以便纯化的部分的重量平均分子量等于或低于 3,000 道尔顿,并且数均分子量等于或高于 400 道尔顿,其中具有最高分子量的所述氢化糊精的 10%部分具有重量平均分子量低于 4,500 道尔顿,并且 90%的该糊精具有低于 3,500 道尔顿的分子量,并且其中具有最低分子量的所述氢化糊精的 10%部分具有重量平均分子量为 340 道尔顿或更多,

(d) 将得到的分级的氢化糊精作为水溶液与至少一种水溶性铁盐结合,

(e) 向得到的水溶液中加入碱以调节溶液的 pH 值至高于 7.0 的

值, 以便形成氢氧化铁, 并

(f) 加热得到的碱溶液以将氢氧化铁转化成与所述糊精缔合的羟基氧化铁。

7. 根据权利要求6的方法, 其中利用膜方法进行步骤(c)中的分级。

8. 根据权利要求6或7的方法, 其中在步骤(e)中利用所述碱将得到的溶液调节至 pH 高于 8.5, 并且其中在步骤(f)中在高于 85℃ 的温度进行加热, 直到溶液转变成黑色或暗棕色胶体溶液, 然后将其过滤通过 0.45 μm 的膜; 此后加入稳定剂。

9. 根据权利要求8的方法, 其中步骤(f)之后干燥所述溶液, 得到稳定的粉末。

10. 根据权利要求8的方法, 其中稳定剂是有机羧酸盐。

11. 根据权利要求10的方法, 其中稳定剂是柠檬酸盐。

12. 根据权利要求6-7中任一项的方法, 其中在步骤(b)中的所述氢化利用在水溶液中的硼氢化钠进行。

13. 根据权利要求6的方法, 其中至少一种水溶性铁盐是氯化铁。

14. 用于治疗或预防动物或人类患者缺铁性贫血的药物组合物, 包含药理学有效量的权利要求1的铁糊精化合物, 其中治疗组合物被制备用于肠胃外或口服给药。

15. 根据权利要求14的药物组合物, 其中组合物被制成片剂、胶囊、糊剂、颗粒剂、溶液、混合物或注射液。

16. 根据权利要求14的药物组合物, 其中组合物是用于肠胃外给药的铁含量高至 20%w/v 的水溶液。

17. 根据权利要求16的药物组合物, 其中该组合物预期是对人类给药并且包含 1-20%铁。

18. 根据权利要求17的药物组合物, 其中组合物包含 2-10%铁。

19. 根据权利要求18的药物组合物, 其中组合物包含 2%、5%或 10%铁。

20. 根据权利要求14的药物组合物, 其中该组合物预期是对动物

给药并且包含 1-30%铁。

21. 根据权利要求 20 的药物组合物, 其中组合物包含 10-20%铁。

22. 根据权利要求 14-21 中任一项的药物组合物, 进一步包含一种或多种营养剂或药学上有用的试剂。

23. 根据权利要求 22 的药物组合物, 其中营养剂或药学上有用的试剂选自维生素、铜、钴、锌或硒。

24. 根据权利要求 22 的药物组合物, 其中一种或多种营养剂或药学上有用的试剂由利用乳化剂乳化的水不溶性维生素组成。

25. 权利要求 14 的药物组合物的制备方法, 包括将铁糊精化合物溶解或分散在含水液体中。

26. 根据权利要求 25 的方法, 其中通过过滤灭菌得到的溶液或分散体, 此后将其填充入预先灭菌的安瓿或小瓶。

27. 根据权利要求 25 的方法, 其中将得到的溶液或分散体填充入安瓿或小瓶, 然后高压灭菌填充好的安瓿或小瓶。

用于治疗缺铁性贫血的铁糊精化合物

本发明涉及新的铁糊精化合物并涉及其制备方法。本发明进一步涉及铁糊精在制备治疗人或家畜的缺铁性贫血的药物组合物中的应用。

发明背景

从全球来看，缺铁性贫血已经被描述为最普遍的人类病理状况之一，可能是最普遍的人类病理状况。除非采取合适的预防措施，在现代农场喂养的猪和其它家养动物中缺铁性贫血也是问题。

虽然缺铁性贫血通常可以通过口服给药包含铁的制剂被预防或治愈，但是在许多情况下优选应用可肠胃外给药的铁制剂来避免口服给药的生物利用度变化和确保有效的给药。

因此，用于肠胃外应用，即指皮下、肌肉或静脉内给药的包含铁的制剂，已经被兽医或人类医生从业者使用了很多年。

虽然各种包含铁的物质已经被使用或被建议作为抗缺铁性贫血的肠胃外可注射用制剂的组分，但是如今最普遍可接受的制剂是那些包含与葡聚糖缔合的羟基氧化铁（或氢氧化铁）的结合产品。葡聚糖是由微生物肠系膜样明串珠菌（*Leuconostoc mesenteroides*）产生的聚合的碳水化合物。

尽管葡聚糖在许多方面是理想的化合物，但是它也有缺点，即在人体内其仅以有限的程度代谢。此外，当肠胃外给药时，葡聚糖会引起过敏反应。

用于肠胃外注射的包含铁的制剂显然应该满足若干需求，包括用于血红蛋白合成的铁的易得性，无局部或全身副作用以及使得在环境温度有令人满意的贮藏期限的储存稳定性。

通常理想的是口服给予铁制剂，因为对于接受者这是最方便的。在口服给予铁制剂后频繁遇到的缺点是消化不良。良好的铁制剂应该在胃

肠道中以受控方式向机体提供铁，以便提供通过肠上皮吸收的足够的铁，并且不应该对消化有这样的不利影响。

GB1, 076, 219 公开了用于预防或治疗缺铁性贫血的包含铁、低分子量糊精或葡聚糖和山梨醇的复合物的制备方法。

US4927756 公开了铁葡聚糖化合物的制备过程，其中葡聚糖的分子量为 2000-4000。进一步陈述的是分子量低于 1000Da 的葡聚糖和糖类在反应条件下分解，产生毒性产物。

WO9900160 公开了由重量平均分子量为 700-1400 和数均分子量为 400-1400 道尔顿的葡聚糖与羟基氧化铁稳定缔合构成的铁葡聚糖。公开的铁葡聚糖复合物使过敏副作用的发生数减少。

另外的已知用于治疗缺铁性贫血的铁制剂例如铁-蔗糖和铁-葡糖酸盐化合物。这些化合物与铁结合的不紧密，结果是游离 Fe^{3+} 离子的浓度较高，当肠胃外给予时其增加了铁化合物的毒性，并且当口服给予时会导致消化障碍。

已有描述，在 Banthu 人中缺铁性贫血的发生率很低，而铁过载的相对发生率较为频繁。作为谷物稀粥饮食在铁锅中传统制备的结果，铁主要通过饮食供给。尽管还没有提供直接的证据，但是人们假设铁被胃的酸性介质溶解，与来自水解的饮食淀粉的糖混合，然后被传输至小肠，在那里富含糖和铁的食物团被中和以形成铁的可溶性碳水化合物复合物。这些可溶性铁糖复合物能容易地被传送和被肠道吸收，而没有观察到粘膜阻碍。(Spiro 和 Saltman. Polynuclear complexes of Iron and their biological Implications: Structure and bonding, 第 116-156 页)。

不管上面提及的关于铁产品制备的方法，理想的是提供可用于制备治疗或预防缺铁性贫血的组合物制剂的铁化合物，此铁化合物不提供固有的与葡聚糖相关的问题。

发明内容

本发明的目标是提供用于治疗缺铁性贫血的新的铁制剂，此制剂满

足所有下面的要求:

- 当口服给予时,铁在肠内吸收的高度有效性,而不引起消化问题;
- 以在肠内容易吸收的方式提供铁;
- 当肠胃外给予时铁的高度有效性,而没有由 Fe^{3+} 的高局部浓度引起毒性的风险;
- 与过敏反应无关;
- 包含大量铁;
- 能够形成包含大量铁的所述铁制剂的稳定的溶液,此溶液满足药物组合物的基本需求,即能被灭菌,优选通过高压灭菌,并且在环境温度经长期储存其是稳定的。

本发明出乎意料地实现了,即本发明的铁糊精化合物迎合所有上面的需求。

按照本发明,提供铁(III)-糊精化合物。

糊精化合物是通过水解淀粉制备的。糊精是主要通过 α -1,4-糖苷键连接在一起的葡萄糖单元构成的糖类。

糊精通常是通过淀粉的解聚作用制备的,利用已知的解聚方法,例如酸、碱或酶。取决于起点的淀粉,其也包含位于聚合葡萄糖链的支化点的少量 α -1,6-糖苷键。因此糊精也可以包含相似低比例的 α -1,6-糖苷键。通过调整解聚淀粉的条件,能够促进断裂 α -1,4-糖苷键或 α -1,6-糖苷键,这样键的这些类型之间的比例在起始的淀粉和制备的糊精之间不同。

淀粉和糊精的特性之一是它们的胶凝性质。与葡聚糖相比,淀粉与高等糊精甚至在适当的浓度就胶凝化,这使得处理更加困难。

淀粉和糊精的胶凝性质可以通过水解降低分子量来降低,然而,水解不应该太广泛,因为已知当与铁在缔合复合物中结合时,糖和小糊精会引发毒性问题。

优选地水解淀粉直到它不与碘形成强有色的复合物。水解至这一程度的淀粉的溶液包含在理想的分子尺寸范围内的大量的糊精,并且具有足够低的能允许容易和准确地处理溶液的粘度。

按照本发明，淀粉的分子量优选是通过酸水解形成的，利用强无机酸例如硫酸、磷酸或盐酸。盐酸是水解淀粉的优选酸。

此外发明人认识到，理想的是纯化糊精至狭窄分子量分布，以便获得更均匀的铁-糊精复合物。

因此，本发明的重要特征是将糊精水解至合适低的分子量，并且被分成狭窄范围的分子量，避免高分子量糊精和低分子糖类。

按照本发明将与铁结合的糊精的重量平均分子量(MW)必须等于或低于 3000 道尔顿，并且数均分子量(Mn)必须高于 400 道尔顿。

糊精的分子量必须狭窄这一点是本发明的另一个重要特征，即最高分子量的糊精的 10%部分具有低于 4500 道尔顿的平均分子量，并且 90%的糊精具有低于 3500 道尔顿的分子量。另外重要的是 10%部分的最低分子量具有重量平均分子量为 340 道尔顿或更高。

在优选的具体实施方案中，最高分子量的糊精的 10%部分具有低于 4000Da 的平均分子量，90%的糊精具有低于 3000 道尔顿的分子量，且 10%部分的最低分子量具有重量平均分子量为 800 道尔顿或更高。

本发明人出乎意料地发现，这种糊精部分具有足够低的粘度，其允许糊精溶液的容易和可靠的处理，并且进一步这种糊精部分以非常均一的尺寸提供与铁的缔合复合物。

分级原则上可以利用已知分级低聚糖的方法来做，其适于分级成狭窄范围的分子量。这些方法包括色谱纯化、离子色谱方法和利用膜分离技术的纯化，其中通过膜方法纯化是优选的。尤其优选的是利用分离点在 340-800 道尔顿范围的膜的膜方法，被用来除去低分子量的糖类。

与利用膜方法的分离相比，传统利用的基于沉淀的分级技术不是用于本发明的合适的分级技术，可能因为获得的糊精部分不会足够狭窄。所以，利用通过传统沉淀分级的糊精制备的铁糊精化合物不会具有本发明铁糊精化合物的有益性质。

在与铁结合之前，除去糊精的还原能力。这可以通过将糊精的末端醛基氢化成醇来做到。这一还原可以利用公知的步骤进行。利用硼氢化钠的氢化是优选的。

在氢化后，糊精的还原能力应该低于 3.0%，利用铜氧化方法测定。

纯化的和氢化的糊精作为水溶液与至少一种水溶性铁盐结合；向得到的溶液中加入碱以形成氢氧化铁，并加热得到的混合物来将氢氧化铁转化成羟基氧化铁作为与糊精的缔合化合物。

水溶性铁盐的优选的例子是氯化铁。

该方法的优选具体实施方案包括下面：

- (i) 制备包含纯化的氢化糊精和至少一种水溶性铁盐的水溶液；
- (ii) 通过加入碱调节所述水溶液的 pH 至高于 7 的值；
- (iii) 加热混合物至温度高于 85℃，直到它转变成黑色或暗棕色胶体溶液，其能被过滤通过 0.45 μm 的过滤器；和
- (iv) 利用过滤、加热和膜方法以及添加一种或多种稳定剂来进一步纯化和稳定，并任选地干燥溶液来获得作为稳定粉末的理想的铁-糊精化合物。

甚至更优选的是通过加入碱在步骤 (ii) 中将水溶液的 pH 值调节至高于 8.5 的值。

稳定化通过添加有机羧酸优选的是柠檬酸盐合适地发生。

在一个优选的方面，本发明涉及呈水溶性粉末包含高至 50% (w/w) 铁的铁糊精化合物。优选地，粉末的铁含量在 10-50% (w/w) 范围内，更优选的在 20-45% (w/w) 范围内，甚至更优选的在 30-42% (w/w) 范围内。

本发明因此涉及铁-糊精化合物，其非理想副作用的发生频率极低，并且在灭菌和作为水溶液的储存期间也是令人满意地稳定的，此铁-糊精化合物可以被用作通过肠胃外或口服给药的用来预防或治疗动物或人类患者缺铁的药物组合物中的成分，此铁-糊精化合物的特征在于其包含与羟基氧化铁稳定缔合的氢化糊精，此糊精的重量平均分子量(Mw) 低于 3000 道尔顿，优选大约 1000 道尔顿，数均分子量(Mn) 等于或高于 400 道尔顿。

可选地，省略干燥操作，从纯化的溶液生产注射液体，而不用中间干燥它。

在进一步优选的具体实施方案中，通过在水溶液中的硼氢化钠来进行糊精的氢化。

本发明人出乎意料地发现，与先前已知的铁糊精化合物相比，本发明的铁糊精化合物具有显著的优点。

首先，利用本发明的方法可以制备具有很高铁含量的铁糊精，以铁与总铁糊精复合物之间的比率计算。

其次，本发明的铁糊精化合物在水中溶解度高，这使得其能够制备包含极大量铁的本发明的铁糊精的水溶液。这些溶液是稳定的，并且不会通过储存例如通过胶凝或沉淀变质。

此外本发明的铁糊精化合物的溶液可以通过高压灭菌法被灭菌，而溶液没有本质的物理改变。因此，溶液可以被高压灭菌，而复合物的分子量或溶液的粘度没有任何显著的改变。

所以，本发明的铁糊精化合物提供了制备每质量单位包含极高量的铁的药物组合物的可能性，此组合物满足对于药物组合物的所有需求，例如能被高压灭菌并且在环境温度能长时间保持稳定。

例如按照本发明可以制备包含 20% 铁的注射液体。这种包含高含量铁的注射液体提供了有利条件，即较少量的液体需要被注射入被治疗的受试者，这对于被治疗的受试者以及进行治疗的人显然也是有利条件。

因此，在另一方面，本发明提供包含按照本发明的铁糊精化合物的水溶液，其中铁含量高至 35%。优选地，铁含量在 1-35% 范围内，更优选在 5-35% 范围内，甚至更优选在 5-30% 范围内，并且最优选在 10-25% 范围内。包含 1、2、5、10、20、25、30% 铁的水溶液也是本发明的优选的具体实施方案。例如，本发明组合物可以是用于肠胃外给药的铁含量高至 20%w/v 的水溶液；对于人类给药的组合物可含 2-10% 的铁，例如 2%、5% 或 10% 的铁。对于动物给药的组合物可含 1-30% 的铁。

水溶液可以利用任何公认的保存技术被保存，例如高压灭菌、在无菌条件下通过 0.2-0.5 微米过滤器过滤或加入防腐剂。作为防腐剂的例子可以提及的是 0.5% 的苯酚。

高压灭菌是保存本发明水溶液的优选方法。尤其优选的是在 121-135℃ 的温度高压灭菌 5-40 分钟时间段。如果水溶液的 pH 低于 7.5，优选高压灭菌溶液的时间段小于 40 分钟。

在进一步优选的具体实施方案中，所述水溶液是药物组合物。

在本说明书中，术语药物组合物应该被广泛地理解，并且包含治疗或预防人类个体或动物例如家养动物缺铁性贫血的组合物。

包含本发明铁糊精化合物的药物组合物可以利用对于技术人员公知的方法制备。

在一个具体实施方案中，通过提供本发明的铁糊精的水溶液来制备注射液体，如果需要在合适的溶剂中稀释，调节 pH，通过过滤灭菌并填充入预先灭菌的安瓿或小瓶。

在另一个具体实施方案中，通过提供本发明的铁糊精的水溶液来制备注射液体，如果需要在合适的溶剂中稀释，调节 pH，填充入预先灭菌的安瓿或小瓶，然后通过高压灭菌法来灭菌充填好的安瓿或小瓶。

本发明的一个优选的具体实施方案提供意欲给予人的注射液体，注射液体的每质量单元包含 1-20%铁。

本发明的另一个优选的具体实施方案提供意欲给予动物的注射液体，注射液体的每质量单元包含 10-30%铁。

口服应用的制剂可以利用对于本领域技术人员公知的方法生产。作为口服应用的制剂的例子，可以提及的是片剂、胶囊、糖浆、糊剂和混合物。

包含本发明的铁糊精化合物的药物组合物可以配有另外的营养剂或制药学上有用的试剂，例如维生素，优选水溶性维生素，微量营养素例如微量金属例如钴、铜、锌或硒，或抗生素例如泰乐菌素。在水中不溶的维生素甚至也可以利用合适的乳化剂被乳化进入包含本发明铁糊精化合物的水溶液。

技术人员会意识到此优点，即与葡聚糖相比，没有与糊精相关的过敏问题。结果是即使高分子量分子的除去不如预期的有效率，在接受者中诱导不利的反应的风险也减少，因为所有分子量的糊精都是安全的，不会倾向于引起任何过敏反应。

出乎意料地，本发明的铁糊精每重量单元碳水化合物可以结合等量或更多铁，并且与现有技术的铁糊精相比是更易溶的。糊精进一步包含

位于糖基团 6-位的伯醇基团,在那在碱性条件下可以除去伯醇基团的质子。不希望被任何理论束缚,假设所述伯醇基团的结合性质是造成此事实的原因,即糊精和铁的结合与葡聚糖与铁的结合不同。

与先前已知的铁糊精化合物相比,本发明的铁糊精化合物是更易溶的,并且在生产和储存期间胶凝的趋势较小。

当本发明的铁糊精化合物以药学有效量被口服给予时,其提供铁在肠内吸收的令人满意的利用度,而对于消化没有任何副作用。

现在通过下面的非限制性实施例对发明做进一步说明。

实施例

实施例 1

糊精的水解和氢化

在 pH1.5, 在温度 95°C 水解 $M_w > 3000$ 的明胶形成的糊精。通过取样并利用凝胶渗透色谱法色谱分析地分析它们来监测反应。

当糊精的分子量达到理想值,即重量平均分子量低于 3000Da,通过冷却和中和终止水解。

通过水解,低分子量糊精和葡萄糖形成。

使冷却和中和的糊精溶液进行分离点值为 340-800Da 的膜纯化过程,以便除去在水解期间形成的葡萄糖和较小的糊精,然后利用折射计测定糊精的含量并利用铜氧化测定还原糖。

通过用硼氢化钠处理来减少还原能力(RC)。在用硼氢化钠处理后,还原能力低于 3.0%。

接下来,将溶液中和至 $pH < 7.0$,并随后被除去离子。利用葡聚糖作为标准,色谱分析地测定平均分子量和分子量分布。

实施例 2

制备铁糊精化合物

将如上生产的 A kg 糊精溶液与在水溶液中的 B kg $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ 混合。向搅拌的混合物中加入呈饱和水溶液的 C kg Na_2CO_3 ,接下来利用

浓的含水 NaOH (27%w/v) (大约 25 l) 将 pH 升高至 10.0。

将因此获得的混合物加热至高于 85°C, 直到它转变成黑色或暗棕色胶体溶液, 它能够过滤通过 0.45 μ m 过滤器并随后被冷却。在冷却后, 利用浓的盐酸 (大约 2-5 l) 将溶液调节至 pH5.8。利用膜方法纯化溶液, 直到溶液中的氯含量低于 0.15%, 在包含 5% w/v 铁的溶液的基础上计算。

如果溶液的氯含量低于加入的期望的氯化钠, 利用盐酸或氢氧化钠将 pH 值调节至 5.6, 并将溶液过滤通过 0.45 μ m 膜过滤器。

最后, 将溶液喷雾干燥以形成铁-糊精粉末。

至于 A、B、C 的值, 见下表。

实施例 3

制备铁糊精柠檬酸盐化合物

将如实施例 1 制备的 A kg 糊精溶液与在水溶液中的 B kg $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 混合。向搅拌的混合物中加入呈饱和水溶液的 C kg Na_2CO_3 , 接下来利用浓的含水 NaOH (27%w/v) (大约 25 l) 将 pH 升高至 10.0。

将因此获得的混合物加热至高于 85°C, 直到它转变成黑色或暗棕色胶体溶液, 它能够过滤通过 0.45 μ m 过滤器并随后被冷却。在冷却后, 利用浓的盐酸 (大约 2-5 l) 将溶液调节至 pH5.8。利用膜方法纯化溶液, 直到溶液中的氯含量低于 0.15%, 在包含 5% w/v 铁的溶液的基础上计算。

加入量为 D kg 的柠檬酸盐, 并利用氢氧化钠将 pH 调节至高于 8.0, 并通过升高温度至高于 100°C 60 分钟来稳定溶液。

随后利用盐酸调节 pH 值至 pH5.6。万一溶液的氯含量低于预期, 利用氯化钠调节它。

然后, 将溶液过滤通过 0.45 μ m 膜过滤器, 并喷雾干燥以形成铁-糊精粉末。

表 I 按照实施例 1-3 制备的铁糊精化合物

批号	A Kg	Mw Da	Mn Da	RC %	B Kg	C Kg	D Kg
TS423	207	1500	860	2.8	150	80	0
TS424	207	1500	860	2.8	150	80	3.6
TS425	138	1500	860	2.8	150	80	3.6
TS426	120	2150	910	2.6	150	80	3.6
TS427	120	2150	910	2.6	150	80	0
TS501	105	1544	840	2.6	150	80	3.6

实施例 4

分析制备的铁糊精化合物

分析铁糊精制剂的化学组成。结果见下面表 II。

利用凝胶渗透色谱法进一步测量形成的复合物的分子量。在包含复合物的溶液中没有检测到游离铁。

表 II. 复合物的分析数据

批号	铁含量%	糊精含量%	Mp
TS 423	24.7	56.8	465,000
TS 424	23.1	50.2	313,000
TS 425	28.6	40.0	270,000
TS 426	36.9	37.6	282,000
TS 427	33.3	37.6	240,000
TS 501	35.1	N. A.	284,000

N. A. = 未分析

实施例 5

铁糊精制剂的毒性检验

作为包含 2%Fe (III) 的水溶液制备的在表 I 中公开的制剂能够在

120℃高压灭菌而没有副作用。

此外，当作为水溶液制备时，最终的制剂能通过按照 USP24 进行的异常毒性实验。

实施例 6

利用下面的一般过程制备在表 III 中列出的铁糊精。

一般过程

将在实施例 1 中制备的还原能力(RC)为 1.05%的 A kg 糊精溶液(批号 T02013-1)与在水溶液中的 B kg $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 混合。向搅拌的混合物中加入呈饱和水溶液的 C_a kg Na_2CO_3 ，接下来通过加入 C_b l 浓的 NaOH (27%w/v) 将 pH 升高至 10。

将因此获得的混合物加热至高于 85℃，直到它转变成黑色或暗棕色胶体溶液，它能够过滤通过 0.45 μm 过滤器。在冷却后，利用浓盐酸将溶液调节至 pH 大约 6.0 (5.0-7.0)。利用膜分离纯化该溶液，直到溶液中的氯含量低于 0.15%，在包含 5% w/v 铁的溶液的基础上计算。

加入量为 D kg 的柠檬酸，并利用氢氧化钠将 pH 调节至高于 8.0，并通过提高温度至高于 100℃ 60 分钟来稳定溶液。

随后利用盐酸调节 pH 至大约 7.5 (6.0-9.0)。万一溶液的氯含量低于预期，利用氯化钠对其进行调节。

接下来将溶液过滤通过 0.45 μm 过滤器，并喷雾干燥以形成铁糊精粉末。

表 III
在实施例 6 中制备的铁糊精

批号	A Kg	Mw Da	Mn Da	RC %	B Kg	Ca Kg	Cb l	D Kg
TZ122	105	1250	860	1.05	300	173	45	7.2
TZ121	105	1250	860	1.05	250	144	45	6.0
TZ118	105	1250	860	1.05	200	116	25	4.8
TZ120	105	1250	860	1.05	150	87	20	3.6

利用相同量的成分制备相似的铁糊精，但是不用柠檬酸（数据未显示）

实施例 7

分析实施例 6 的铁糊精制剂的化学组成。结果见下面表 IV。

利用凝胶渗透色谱法进一步测量形成的复合物的分子量。在包含复合物的溶液中没有检测到游离铁。

表 IV 铁糊精粉末的分析数据

批号	铁含量%	糊精含量%
TZ 122	40.0	23.3
TZ 121	38.6	27.2
TZ 118	35.8	29.7
TZ 120	31.6	38.6

实施例 8

在实施例 6 中制备的铁糊精化合物被用来制备包含 100mg 铁（III）/ml（10%）和 200mg 铁（III）/ml（20%）的水溶液。在 121℃ 高压灭菌前和高压灭菌 20 和 40 分钟后分析溶液。在高压灭菌后，铁糊精溶液似乎没有变化。结果见下面表 V—VIII。

表 V

10%w/v 铁糊精溶液的分析数据，在 121℃ 高压灭菌前和高压灭菌 20 分钟和 40 分钟后测量的相对粘度。

批号	高压灭菌前	高压灭菌 20 分钟	高压灭菌 40 分钟
TZ 122	2.42	2.32	2.63
TZ 121	2.61	2.38	2.65
TZ 118	2.77	2.82	2.70
TZ 120	3.51	3.21	3.36

表 VI

10%w/v 铁糊精溶液的分析数据，在高压灭菌前和高压灭菌 20 分钟后和 40 分钟后测量的峰值分子量。

批号	高压灭菌前	高压灭菌 20 分钟	高压灭菌 40 分钟
TZ 122	229,000	224,000	234,000
TZ 121	206,000	207,000	215,000
TZ 118	206,000	209,000	208,000
TZ 120	184,000	188,000	191,000

表 VII

20%铁糊精溶液的分析数据，在 121℃ 高压灭菌前和高压灭菌 20 分钟和 40 分钟后测量的相对粘度。

批号	高压灭菌前	高压灭菌 20 分钟	高压灭菌 40 分钟
TZ 122	9.62	9.37	10.98
TZ 121	10.9	10.7	11.0
TZ 118	12.61	13.2	13.2
TZ 120	23.3	22.8	22.4

表 VIII

20%铁糊精溶液的分析数据，在高压灭菌前和高压灭菌 20 分钟后和 40 分钟后测量的峰值分子量。

批号	高压灭菌前	高压灭菌 20 分钟	高压灭菌 40 分钟
TZ 122	227,000	229,000	219,000
TZ 121	208,000	213,000	239,000
TZ 118	206,000	213,000	217,000
TZ 120	185,000	194,000	194,000

此外，这些制剂可以通过按照 USP 24 进行的异常毒性实验。