(19) DANMARK

(12) PATENTSKRIFT (11) 171847 B1

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 3193/81
(22) Indleveringsdag: 16 jul 1981
(41) Alm. tilgængelig: 17 jan 1982
(45) Patentets meddelelse bkg. den: 30 jun 1997
(86) International ansøgning nr.: -
(30) Prioritet: 16 jul 1980 DE 3026868

(51) Int.Cl.6 C 08 B 37/02

(73) Patenthaver: *LABORATORIEN HAUSMANN AG; Rechenstrasse 37; 9001 St. Gallen, CH
(72) Opfinder: Walter *Richle; CH, Arthur *Mueller; CH

(74) Fuldmægtig: Ostenfeld Patentbureau A/S

# (54) Fremgangsmåde til fremstilling af ferri-hydroxid-dextran-komplekser

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag: 3193-81

Fremgangsmåde til fremstilling af ferri-hydroxid-dextran-komplekser, ifølge hvilken man til en sur opløsning indeholdende en delvis depolymeriseret dextran med en middelmolekylvægt på 1000 til 10.000 og et ferri-salt, hvorved man per 100 kg dextran anvender 50 til 100 kg jernioner, langsomt tilsætter 2,0 til 2,6 gramækvivalenter carbonat, derefter tilsætter opløsningen alkalimetalhydroxid eller ammoniumhydroxid i en sådan mængde, at der inklusive det tilsatte carbonat tilføjes ca. 3 gramækvivalenter anioner, indtil der nås en pH-værdi på ikke mindre end ca. 10,5, bringer den dannede suspension i opløsning ved opvarmning, og oparbejder opløsningen på i og for sig kendt måde.

Opfindelsen angår også farmaceutiske, sterile opløsninger, som indeholder disse komplekser.

DK 171847 B1

Den foreliggende opfindelse angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af ferri-hydroxid-dextran-komplekser, ved hvilken der til en sur opløsning, som indeholder en delvis depolymeriseret dextran og et ferri-salt, sættes et alkalicarbonat, ammoniumcarbonat eller et carbonat af en i forhold til reaktionskomponenterne inert organisk base og derefter et alkalimetalhydroxid eller ammoniumhydroxid, den dannede suspension bringes i opløsning ved opvarmning, og opløsningen oparbejdes på i og for sig kendt måde.

Fremgangsmåder til fremstilling af ikke-ioniske, terapeutisk anvendelige ferri-hydroxid-dextran-komplekser er kendt i stort antal. Den i indledningen beskrevne fremgangsmåde er fx. beskrevet i DE-PS 1.196.629 og fører til fortræffelige præparater, som med stor succes er blevet anvendt til bekæmpelse af jernmangeltilstande hos mennesker og dyr. Opløsningerne af disse komplekser til injektionsformål indeholder imidlertid kun op til ca. 10% jern (vægt/vol). Der er et stort behov for tilvejebringelse af jern-dextran-komplekser, ud fra hvilke der kan fås injicerbare opløsninger med højere jernindhold.

Fra US-PS 3.536.696 og 3.639.588 kendes ferri-hydroxid-komplekser, der som kompleksdanner indeholder dextranheptonsyre. Fremstillingen af dextranheptonsyre er omstændelig og den samlede fremgangsmåde er derfor ikke særlig tilfredsstillende.

Fra DE-OS 1.768.361 kendes en fremgangsmåde til fremstilling af ferri-hydroxid-komplekser, ved hvilken man langsomt neutraliserer en vandig opløsning af et ferri-salt med alkali, tilsætter en vandig opløsning af en dextran, indstiller opløsningens pH-værdi til 4 til 7 og opvarmer opløsningen til dannelse af komplekset. Ud fra disse komplekser skulle man kunne fremstille injicerbare opløsninger med et jernindhold på op til 25 vægtprocent baseret på opløsningens volumen. Ulempen ved denne fremgangsmåde består i, at kun bestemte (oxiderede) dextraner fører til opløsning ved pH 4 til 7, mens det til andre dextraner (ikke-oxiderede) er nødvendigt med højere pH-værdier end 7 for at opnå de beskrevne jerndextran-komplekser.

Fra US-PS 4.180.567 kendes en fremgangsmåde til fremstilling af dextran-jern-komplekser, ifølge hvilken dextranen eller en anden polyhydroxyforbindelse forbehandles med en base ved en temperatur på 85 til 100$^{o}$C. Den på denne måde "aktiverede" polyhydroxyforbindelse blandes så med en vandig opløsning af en jernforbindelse, som i det væsentlige indeholder dialyseret ferri-hydroxid. Denne fremgangsmåde har den ulempe, at man i to adskilte operationer og indretninger først må fremstille den aktiverede dextranopløsning og desuden den opløsning, som indeholder det dialyserede ferri-hydroxid. Efter denne

fremgangsmåde får man kun jern-dextran-komplekser med 50 til 150 mg Fe/ml, dvs. med 5 til 15 vægt/vol-% jernindhold.

Den foreliggende opfindelse har som formål på enkel og sikker måde at fremstille ferri-hydroxid-dextran-komplekser, som giver stabile, sterile opløsninger til injektionsformål med et højt indhold af jern på over 20 vægt/vol-% af opløsningen.

Fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse er ejendommelig ved, at man

a) som dextran anvender en sådan, som har en middelmolekylvægt på 1000 til 10.000,

b) for hver 100 kg dextran anvender 50 til 100 kg jernioner,

c) til opløsningen af dextran og ferri-salt langsomt tilsætter 2,0 til 2,6 gramækvivalenter carbonat,

d) derefter tilsætter opløsningen alkalimetalhydroxid eller ammoniumhydroxid i en sådan mængde, at der inklusive det tilsatte carbonat tilføjes ca. 3 gramækvivalenter anioner, til der nås en pH-værdi på ikke mindre end ca. 10,5.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen lader sig gennemføre på overraskende enkelt måde i en indretning, dvs. som såkaldt énbeholderfremgangsmåde, hvorved kun opløsningen af reaktionskomponenterne må fremstilles i en separat beholder.

Som egnede dextraner anvendes ifølge opfindelsen fortrinsvis dextraner med en middelmolekylvægt på mindst ca. 3000, foretrukket mindst ca. 4000. Den øvre grænse for molekylvægten ligger hensigtsmæssigt ved ca. 7000, fortrinsvis ved ca. 6000. Særligt gode resultater er blevet opnået med dextraner med en middelmolekylvægt på ca. 4000 til 6000. Som middelmolekylvægt forstås vægtmiddelværdien af den anvendte dextranfraktion.

Det foretrækkes at anvende en dextranopløsning, som indeholder mindst 20, fortrinsvis mindst 30 kg dextran opløst i 100 l vand. Den øvre grænse for koncentrationen ligger hensigtsmæssigt ved 80 kg, fortrinsvis ved 60 kg dextran, opløst i 100 l vand.

Som jernopløsninger anvendes hensigtsmæssigt sådanne, som indeholder mindst ca. 3, fortrinsvis mindst 5 vægt/vægt-% ferri-ioner. Den øvre grænse for koncentrationen af ferri-ioner ligger hensigtsmæssigt ved ca. 10, fortrinsvis ved ca. 8 vægt/vægt-%.

For hver 100 kg dextran anvendes hensigtsmæssigt ca. 50 til 100 kg ferrioner.

Som ferri-salte anvendes ifølge teknikkens standpunkt sædvanlige salte, såsom ferri-chlorid, -nitrat, -acetat, -sulfat og andre kemiske ækvivalenter. Særligt foretrukket er ferri-chlorid.

Opløsningen af dextran i vand fremstilles hensigtsmæssigt ved opvarmning, fx. til 60 til 80°C. Ifølge en foretrukket udførelsesform lader man den afkølede opløsning af dextranen løbe ind i en opløsning af ferri-saltet. Opvarmning er altså ikke nødvendig, og begge opløsninger har en temperatur, der hensigtsmæssigt er mindre end 40°C, fortrinsvis omkring stuetemperatur.

Opløsningen af dextran og ferri-salt tilsættes så langsomt et alkalicarbonat, ammoniumcarbonat eller et carbonat af en over for reaktionskomponenterne inert organisk base i en mængde på 2,0 til 2,6 gramækvivalenter i forhold til ferri-ionerne.

Når ferri-chlorid anvendes som ferri-salt, er ca. 2,0 til 2,6 chlorioner altså erstattet af hydroxylioner efter denne tilsætning. Tilsætningen af carbonatet, hensigtsmæssigt i en vandig opløsning, sker ligeledes hensigtsmæssigt ved en temperatur på mindre end 40°C, fortrinsvis uden opvarmning, dvs. ved stuetemperatur. Opløsningen tilsættes fortrinsvis meget langsomt i løbet af mere end to timer, særligt foretrukket mere end tre timer. For at undgå store væskemængder, bør carbonatopløsningen ikke være for fortyndet. Når natriumcarbonat anvendes, hvilket bl.a. foretrækkes af omkostningsmæssige grunde, har opløsninger med en koncentration på ca. 15 til 20% (vægt/vægt), navnlig ca. 17 til 18%, vist sig egnede. Efter tilsætningen ligger opløsningens pH-værdi på ca. 1,5 til 2,0, fortrinsvis på ca. 1,7 til 1,8.

Derefter tilsættes et alkalimetalhydroxid eller ammoniumhydroxid. Også dette sker hensigtsmæssigt uden opvarmning, dvs. under samme betingelser som carbonattilsætningen. Natronlud foretrækkes, bl.a. også her af omkostningsmæssige grunde, idet koncentrationer på ca. 20 til 40%, fortrinsvis ca. 25 til 35% (vægt/vægt) er egnede. Basemængden er så stor, at i det væsentlige alle anioner i ferri-saltet erstattes af hydroxylioner. Til opnåelse af dette er et lille overskud af base hensigtsmæssigt, hvilket ikke bør udgøre mere end 5%, foretrukket ikke mere end 2%, beregnet i forhold til antallet af positive ladninger på de tilstedeværende ferri-ioner. Basetilsætningen sker i løbet af forholdsvis kort tid, fortrinsvis i løbet af 15 til 45 minutter, særligt foretrukket i løbet af ca. 25 til 35 minutter.

Efter basetilsætningen andrager opløsningens pH-værdi i det mindste ca. 10,5, hensigtsmæssigt dog ikke mere end 12. Den ligger fortrinsvis ved ca. 11,0 til 11,5 eller bedre ved 11,2 til 11,4.

Suspensionsdannelsens afslutning kan fastslås ved, at en prøve af reaktionsopløsningen centrifugeres. Når der efter tilsætning af yderligere alkalimetalhydroxid til den klare ovenstående opløsning ikke længere optræder yderligere fældning, kan suspensionsdannelsen anses for tilendebragt. Derefter opvarmes reaktionsblandingen, til de suspenderede dele er opløst. Hertil opvarmes der hensigtsmæssigt så hurtigt som muligt til høje temperaturer på mindst ca. 80°C til op til kogepunktet, hensigtsmæssigt simpelthen op til kogepunktet. Ved denne temperatur holdes opløsningen i ca. 40 minutter til 2 timer, fortrinsvis ca. 50 til 80 minutter.

Oparbejdningen af den således opnåede opløsning af ferri-hydroxid-dextran-komplekset kan ske på i og for sig kendt måde. Den kan før rensningen og isoleringen neutraliseres ved tilsætning af en fast, flydende eller gasformig syre, såsom kationbytter på H-form, svovlsyre eller saltsyre. For at afværge uønsket høje elektrolytkoncentrationer i opløsningen, kan der ud over kationbytteren også tilsættes en anionbytter på HO-form, eller opløsningen kan dialyseres over for vand. Ud fra opløsningerne af de nye jernkomplekser kan der opnås godt vandopløselige faste præparater ved de kendte fremgangsmåder, såsom fx. inddampning af de neutrale opløsninger under formindsket tryk eller ved fraktioneret fældning med et vandblandbart organisk opløsningsmiddel, såsom fx. methanol, ethanol eller acetone.

Ifølge en foretrukket udførelsesform indstilles pH-værdien efter afkøling til under ca. 30°C til stuetemperatur til en svagt sur værdi med fortyndet saltsyre, fx. til ca. 5 til 6, hensigtsmæssigt ca. 5,5.

Efter passage gennem en klaringsseparator (fx. tallerkencentrifuge) til fraskillelse af grovere forureninger og filtrering af opløsningen kan komplekset fældes ved tilsætning af et egnet, med vand blandbart opløsningsmiddel. Som ifølge teknikkens standpunkt foretrækkes ethanol i denne forbindelse. Bundfaldet fraskilles og tørres og indeholder ca. 28 til 35 vægtprocent Fe.

Det er på overraskende måde muligt at opløse det ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede kompleks i vand i høj koncentration, fx. i en koncentration på 15 til 25% Fe, fortrinsvis ca. 20% Fe eller derover (vægt/vol).

Farmaceutiske, sterile, vandige opløsninger indeholdende det ifølge den tidligere beskrevne fremgangsmåde opnåelige ferri-hydroxid-dextrankompleks og sædvanlige tilsætningsstoffer kan anvendes til behandling af jernmangeltilstande. Til fremstilling af en sådan opløsning opløses komplekset i vand ved opvarmning, fx. til temperaturer på ca. 60 til 80°C. Derefter steriliseres der. Sædvanlige tilsætningsstoffer til den steriliserede vandige opløsning er

fx. 0,5% phenol.

Eksempel

80 kg dextran (molekylvægt 5000) opløses i 180 l vand ved 70°C. Den til stuetemperatur afkølede opløsning lader man løbe ind i 877 kg vandig $FeCl_3$-opløsning (6,4 vægt/vægt-% Fe, massefylde (20°C) = 1,170). Denne blandede opløsning tilsættes ved 25°C 751 kg vandig sodaopløsning (17,2 vægt/vægt-% $Na_2CO_3$, massefylde (20°C) = 1,185) indenfor $3^2$ time under mekanisk omrøring. Herved opnås, at ca. 2,3 $Cl^-$ i $FeCl_3$ erstattes med $OH^-$ (svarende til $Fe(OH)_{2,3}Cl_{0,7}$). Reaktionsopløsningens pH når herved en værdi på ca. 1,7. Efter tilsætning af 93 kg natronlud (30 vægt/vægt-% NaOH, massefylde (20°C) = 1,330) inden for ca. 30 minutter fås et pH på ca. 11. Den derved opnåede suspension opvarmes til kogning og holdes ca. 1 time ved denne temperatur. Den resulterende ferri-hydroxid-dextran-kompleks-opløsning afkøles til 25°C og indstilles til pH 5,5 med 21 kg fortyndet saltsyre (20,4 vægt/vægt-% HCl, massefylde (20°C) = 1,100). Efter passage gennem en klaringsseparator (tallerkencentrifuge) til fraskillelse af grovere forureninger og filtrering af opløsningen gennem et flerlagsfilter fældes der med ethanol. Bundfaldet vaskes i en blander med ethanol, fraskilles og tørres i vakuum. Tørstoffets jernindhold andrager 28 til 35 vægt/vægt-% Fe. Det tørre jernkompleks oparbejdes i destilleret pyrogenfrit vand ved 70°C til en 20 vægt/vol-% jernholdig steril injektionsopløsning, der indeholder 0,5 vol/vol-% phenyl som konserveringsmiddel. Den relative viskositet af denne opløsning ved 25°C er mindre end 40.

**PATENTKRAV**

1. Fremgangsmåde til fremstilling af ferri-hydroxid-dextran-komplekser, ved hvilken der til en sur opløsning indeholdende en delvis depolymeriseret dextran og et ferri-salt, sættes et alkalicarbonat, ammoniumcarbonat eller et carbonat af en over for reaktionskomponenterne inert organisk base og derefter et alkalimetalhydroxid eller ammoniumhydroxid, den dannede suspension bringes i opløsning ved opvarmning og opløsningen oparbejdes på i og for sig kendt måde, KENDETEGNET ved, at man

a) som dextran anvender en sådan, som har en middelmolekylvægt på 1000 til 10.000,

b) for hver 100 kg dextran anvender 50 til 100 kg jernioner,

c) til opløsningen af dextran og ferri-salt langsomt tilsætter 2,0 til 2,6 gramækvivalenter carbonat,

d) derefter til opløsningen sætter alkalimetalhydroxid eller ammoniumhydroxid i en sådan mængde, at der inklusive det tilsatte carbonat tilføjes ca. 3 gramækvivalenter anioner, indtil der opnås en pH-værdi på ikke mindre end ca. 10,5.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, KENDETEGNET ved, at dextranen har en molekylvægt på 3000 til 7000, fortrinsvis 4000 til 6000.

3. Fremgangsmåde ifølge et af kravene 1-2, KENDETEGNET ved, at opløsningen af delvis depolymeriseret dextran og ferri-salt er dannet ved, at man har ladt en opløsning af dextran løbe ind i en opløsning af ferri-salt.

4. Fremgangsmåde ifølge et af kravene 1-3, KENDETEGNET ved, at opløsningen af dextranen løb ind i opløsningen af ferri-saltet ved mindre end $40^{o}C$.

5. Fremgangsmåde ifølge et af kravene 1-4, KENDETEGNET ved, at man tilsætter carbonatet ved mindre end $40^{o}C$.

6. Fremgangsmåde ifølge et af kravene 1-5, KENDETEGNET ved, at man tilsætter en vandig opløsning af carbonatet meget langsomt i løbet af mere end to timer, fortrinsvis mere end tre timer.

7. Fremgangsmåde ifølge et af kravene 1-6, KENDETEGNET ved, at man tilsætter opløsningen af alkalimetalhydroxidet eller ammoniumhydroxid i løbet af 15 til 45 minutter.