



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0031536

(51)⁷ A61K 31/295; A61K 31/7004

(13) B

(21) 1-2017-01024

(22) 28/07/2015

(86) PCT/EP2015/067216 28/07/2015

(87) WO2016/045826 A1 31/03/2016

(30) 14386023.7 22/09/2014 EP

(45) 25/04/2022 409

(43) 27/11/2017 356A

(76) IOULIA TSETI (GR)

13 Pavlou Mela Street, 145 61 Kifissia Attikis, Greece

(74) Công ty TNHH Trần Hữu Nam và Đồng sự (TRAN H.N & ASS.)

(54) PHỨC CHẤT SẮT (III) HYDROXIT VỚI XIRÔ GLUCOZA ĐÃ ĐƯỢC HOẠT HÓA VÀ QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ NÓ

(57) Sáng chế đề cập đến phức chất sắt (III) hydrat cacbon và quy trình sản xuất của chúng. Sản phẩm này thu được theo phương pháp của sáng chế có thể được sử dụng an toàn cho người dân nói chung hoặc động vật để điều trị bệnh thiếu sắt. Quy trình của sáng chế bao gồm các bước (i) cung cấp dung dịch chứa xirô glucoza có đương lượng dextroza nhất định (DE), (ii) thêm một hoặc nhiều chất làm trắng oxy hóa, nhờ đó thu được xirô glucoza đã được hoạt hóa; (iii) chuyển hóa xirô glucoza đã được hoạt hóa này thành phức chất sắt (III) hydroxit; và (iv) thu được phức chất sắt (III) hydroxit và xirô glucoza đã được hoạt hóa.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Nói chung, sáng chế đề cập đến phức chất sắt (III) hydrat cacbon và quy trình sản xuất chúng. Sản phẩm này có thể thu được theo phương pháp của sáng chế có thể được sử dụng an toàn cho người nói chung hoặc động vật để điều trị bệnh thiếu sắt.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Phức chất sắt (III) hydroxit hydrat cacbon có thể được tạo ra bởi phản ứng thích hợp giữa hydrat cacbon với dung dịch muối sắt và kiềm dư.

Biết rằng việc đun nóng dung dịch dextrin hoặc dextran cùng với muối sắt (III) hòa tan trong nước và kiềm có độ pH khoảng 2,3 tạo ra một phức chất sắt có thể nhìn thấy được, mà có thể được khử trùng hợp bằng cách thủy phân đến kích thước phân tử mong muốn, và, sau đó, có thể được chuyển hóa bằng cách xử lý bằng kiềm dư thành phức chất sắt dextran, hoặc, nếu cần, có thể xử lý bằng kiềm trực tiếp mà không khử trùng hợp (xem US 2.885.393, hoặc 3.076.798).

GB 1076219 đề cập đến chế phẩm sắt dùng để tiêm nhằm phòng hoặc điều trị bệnh thiếu máu do thiếu sắt. Được mô tả là một phương pháp sản xuất phức chất chứa sắt và dextrin trọng lượng phân tử thấp hoặc dextran với sorbitol. Phức chất sắt hydrat cacbon không ion được tạo ra với sắt (III) hydroxit và phức chất cấu thành bởi hỗn hợp của sorbitol (khoảng 0,4 mol), axit gluconic (khoảng 0,3 mol) và polyglucoza (khoảng 0,3 mol), các polyglucoza bao gồm dextrin, dextran, dextrin đã được hydro hóa hoặc dextran được hydro hóa có độ nhớt nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,025 ở 25°C, và trọng lượng phân tử trung bình nằm trong khoảng từ 500 đến 1200. Các polyglucoza được hydro hóa hầu như không khử đối với chất phản ứng Somogyi. Phức chất này được tạo ra bằng cách xử lý 1 mol hợp chất sắt hóa trị ba trong dung dịch nước bằng khoảng 2

mol chất tạo phức có tỷ lệ mol của sorbitol: axit gluconic: polyglucoza khoảng 1,15: 0,40: 0,5, và đun nóng hỗn hợp này ở độ pH kiềm.

US 2.885.393 bộc lộ phức chất sắt và dextran được tạo ra bởi sự tương tác của muối sắt (III) hòa tan trong nước và dextran nhờ đó phức chất này được tạo ra. Sau khi tạo ra phức chất này, nó có thể được tách bằng cách thêm dung môi hữu cơ hòa tan trong nước như rượu bậc thấp, xeton, glycol, hỗn hợp của chúng, hoặc dung môi tương tự. Tốt hơn là, dung môi dễ bay hơi như alkanol bậc thấp được sử dụng, vì điều này tạo điều kiện thuận lợi cho việc loại bỏ sau đó. Phức chất kết tủa có thể được tinh chế bằng cách hòa tan liên tiếp trong nước sau đó bằng cách kết tủa với rượu hoặc các chất tương tự. Ngoài ra, dung dịch chứa phức chất này có thể được đun nóng đến khi làm giảm thoái biến một phần dextran và sau đó thêm kiềm vào để làm cho dung dịch này có tính kiềm cao. Bất kỳ sắt không phản ứng sau đó sẽ được hấp thụ bởi các dextran này. Dung dịch này có thể được trung hòa và phức chất dextran đã được tách. Sau đó, phức chất được tách được hòa tan trong nước để tạo ra dung dịch gốc mà có thể được đưa đến nồng độ mong muốn bất kỳ. Là muối sắt (III) có thể sử dụng muối hòa tan trong nước bất kỳ như sắt (III) clorua, nitrat, sulfat, axetat, hoặc muối tương tự. Các anion đặc thù là không cần thiết vì nó không tham gia vào phản ứng. Các chất kiềm thích hợp bao gồm các kim loại kiềm hydroxit, amoni hydroxit, amoni hydroxit tetrametyl, và các chất tương tự, cũng như cacbonat và bicacbonat của các chất kiềm, mặc dù các chất kiềm hòa tan trong nước bất kỳ có thể được sử dụng theo cách tương tự.

US 4.927.756 bộc lộ sắt dextran hòa tan trong nước có hàm lượng sắt cao mà được tạo ra bởi phản ứng dextran, có khối lượng phân tử trung bình nằm trong khoảng từ 2000 đến 4000, với sắt (III) hydroxit vừa mới kết tủa, và nếu muốn, tiếp tục tinh chế. Được bộc lộ một cách cụ thể là các sắt dextran có hàm lượng sắt nằm trong khoảng từ 27 đến 33 phần trăm tính theo trọng lượng và khối lượng phân tử trung bình của thành phần dextran nằm trong khoảng từ 2000 đến 4000.

US 3.076.798 bộc lộ quy trình sản xuất chế phẩm sắt dùng để tiêm mà là thích hợp đối với thuốc tiêm dùng để điều trị bệnh thiếu máu do thiếu sắt ở người và động vật. Phức chất sắt (III) hydroxit-polymaltoza được tạo ra bằng cách đun nóng hỗn hợp của dextrin tan trong nước và dung dịch chứa các ion sắt (III) và lượng dư kiềm hydroxit hoặc kiềm cacbonat ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60° đến 100°C.

US 3.908.004 bộc lộ phương pháp tạo ra chế phẩm chứa sắt dùng để tiêm nhằm điều trị bệnh thiếu máu do thiếu sắt. Khi thực hiện phương pháp này, monosacarit hoặc oligosacarit được polyme và sản phẩm đã được polyme hóa được đun nóng với dung dịch kiềm và hỗn hợp này được tách thành hai hay nhiều phân đoạn có trọng lượng phân tử khác nhau. Sau đó phân đoạn được chọn chứa polysacarit mong muốn và chúng phản ứng với hợp chất sắt vô cơ hòa tan trong nước.

US2013/0203698 A1/WO2004037865 (A1) bộc lộ các phức chất sắt hydrat cacbon hòa tan trong nước, được tạo ra bằng cách oxy hóa maltodextrin nhờ sử dụng, ví dụ, hypoclorit.

EP1554315 B1 và EP2287204, của Patent đồng dạng với US2013/0203698 A1, cũng bộc lộ phức chất sắt-hydrat cacbon tan trong nước thu được từ dung dịch muối sắt (III) và dung dịch sản phẩm thu được bằng cách oxy hóa một hoặc một vài maltodextrin với dung dịch hypoclorit ở độ pH kiềm. Các đương lượng dextroza của maltodextrin nằm trong khoảng từ 5 đến 20 nếu một maltodextrin duy nhất được sử dụng trong khi đương lượng dextroza của hỗn hợp của nhiều maltodextrin nằm trong khoảng từ 5 đến 20 và đương lượng dextroza của mỗi maltodextrin duy nhất chứa trong hỗn hợp nằm trong khoảng từ 2 đến 40 nếu hỗn hợp của nhiều maltodextrin được sử dụng.

WO 03/087164 bộc lộ hợp chất sắt-dextrin dùng để điều trị bệnh thiếu máu do thiếu sắt chứa dextrin đã được hydro hóa có trọng lượng phân tử trung bình bằng hoặc nhỏ hơn 3.000 Dalton và trọng lượng phân tử trung bình số bằng hoặc lớn hơn 400 Dalton, liên kết ổn định với sắt (III) oxyhydroxit. Hơn thế nữa, nó cho thấy rằng, trọng lượng phân tử của dextrin phải nằm trong khoảng hẹp,

đó là một đặc tính quan trọng mà 10% phân đoạn dextrin có trọng lượng phân tử cao nhất có trọng lượng phân tử trung bình nhỏ hơn 4500 Dalton, và 90% các dextrin có trọng lượng phân tử nhỏ hơn 3000 Dalton. Điều quan trọng hơn nữa là 10% phân đoạn có trọng lượng phân tử thấp nhất có trọng lượng phân tử trung bình là 340 Dalton hoặc lớn hơn.

US 4.180.567 cũng bộc lộ việc tạo ra hợp chất polyhydric bằng cách sử dụng natri bohydrua.

EP 1858930 bộc lộ quy trình tạo ra phức chất sắt hóa trị ba với đường mono-, di- và đường polysacarit, bao gồm việc hoạt hóa đường bởi quá trình oxy hóa với brom mới phát sinh làm bằng phản ứng giữa kiềm hoặc kiềm thổ brom và kiềm hypoclorit, tạo phức chất đường đã được hoạt hoá trong dung dịch với muối sắt (III) hòa tan trong dung dịch, tinh chế dung dịch thu được nhờ máy siêu lọc và cuối cùng là làm ổn định phức chất đường-sắt hóa trị ba bằng cách đun nóng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60°C đến 100°C trong thời gian từ 1 đến 4 giờ ở độ pH nằm trong khoảng từ 9,0 đến 11,0.

Quá trình oxy hóa của xirô glucoza với brom hoặc quá trình oxy hóa điện phân được thông báo trong bài báo của Gallali và các đồng tác giả (Starch/Starke 37(1985) Nr. 2, trang 58-61).

GB 1.322.102 bộc lộ phức chất sắt được tạo ra bằng cách sử dụng polysacarit đã được biến tính bởi quá trình oxy hóa hoặc làm thoái biến kiềm.

US 5.866.533 và EP0755944 A2 đề cập đến quá trình oxy hóa maltodextrin có đương lượng dextroza nhỏ hơn 20.

Mặc dù các phức chất dextrin sắt (III) khác nhau là đã biết cụ thể, vẫn có nhu cầu về phức chất cải tiến và phương pháp tạo ra chúng. Cụ thể, có nhu cầu về phức chất mà là ổn định, đồng thời, chúng có hàm lượng sắt cao.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập phức chất sắt (III) hydroxit ổn định với xirô glucoza đã được hoạt hóa và quy trình tạo ra chúng. Quy trình tạo ra phức chất sắt (III)

hydroxit và xirô glucoza đã được hoạt hóa, phức chất này, và các dược phẩm chứa phức chất của sáng chế được xác định trong các điểm yêu cầu cụ thể.

Các phức chất của sáng chế là ổn định và thể hiện sự ổn định đáng ngạc nhiên trong khoảng rộng của các trị số độ pH nằm trong khoảng từ 0 đến 14 mà không có bất kỳ chất kết tủa nào tạo ra từ dung dịch 5% sản phẩm này. Do đó các sản phẩm có thể được sử dụng để điều trị bệnh thiếu sắt ở người hoặc động vật.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1 (FT-IR đường DE21) thể hiện quang phổ FT-IR của xirô glucoza với DE21

Mô tả quang phổ:

Dải (cm-1)	Hình thái học	Thuộc tính
3400-3200	yếu, rộng	O-H
2930	yếu, rộng	C-H
1640-1690	yếu	C=O
1010	mạnh, rộng	C-O

Hình 2 (FT-IR đường DE21 bị oxy hóa) thể hiện quang phổ FT-IR của xirô glucoza bị oxy hóa (phương pháp của sáng chế)

Mô tả quang phổ:

Dải (cm-1)	Hình thái học	Thuộc tính
3400-3200	yếu, rộng	O-H
2960	yếu, rộng	C-H
1640-1690	trung bình, rộng	C=O
1010	mạnh, rộng	C-O

Sự khác biệt giữa quang phổ hồng ngoại (của DE21 và DE21 bị oxy hóa) có thể dễ dàng quan sát được từ cường độ của dải carbonyl ở bước sóng nằm trong khoảng từ 1640 đến 1690 cm⁻¹. Vì vậy, quang phổ hồng ngoại là công cụ

hữu ích để phân biệt các xirô glucozơ bị oxy hóa từ xirô glucoza không bị oxy hóa.

Hình 3 (FT-IR đường được oxy hóa Ví dụ 1 của US2013/0203698) thể hiện quang phổ FT-IR của đường được oxy hóa theo phương pháp của Ví dụ 1 được mô tả trong US2013/0203698.

Mô tả quang phổ:

Dải (cm-1)	Hình thái học	Thuộc tính
3400-3200	yếu, rộng	O-H
2960	yếu, rộng	C-H
1640-1690	trung bình, rộng	C=O
1010	mạnh, rộng	C-O

Hình 4 (quang phổ ^{13}C NMR của đường (DE21) trước quá trình oxy hóa) thể hiện quang phổ ^{13}C NMR của đường (DE21) trước quá trình oxy hóa. Như được kỳ vọng, không có sự dịch chuyển hóa học nào quan sát được ở nồng độ thấp nằm trong khoảng từ 160 đến 200 ppm (nhóm carbonyl) trong quang phổ ^{13}C NMR của đường ban đầu. Điều này được thể hiện để so sánh hình 5 và hình 6.

Hình 5 (quang phổ ^{13}C NMR của DE 21 bị oxy hóa (theo sáng chế)) thể hiện quang phổ ^{13}C NMR của đường DE 21 bị oxy hóa (theo sáng chế). Quang phổ ^{13}C NMR xác nhận quá trình oxy hóa của đường (DE21) sử dụng làm chất oxy hóa H_2O_2 . Có bốn sự dịch chuyển hóa học được gán cho các nhóm carbonyl ở nồng độ 178,8, 177,2, 176,3 và 169,7 ppm trên đường được oxy hóa theo quá trình oxy hóa của sáng chế.

Hình 6 (quang phổ ^{13}C NMR của đường bị oxy hóa theo US2013/0203698, Ví dụ 1) thể hiện quang phổ ^{13}C NMR của đường oxy hóa theo US2013/0203698 Ví dụ 1. Hai sự dịch chuyển hóa học quang phổ này được gán cho các nhóm carbonyl ở nồng độ 178,4 và 171,2 ppm. Điều này có thể là bằng chứng cho thấy các quá trình oxy hóa theo sáng chế sử dụng H_2O_2 là khác

nhau và tạo ra nhiều đường được oxy hóa hơn dưới dạng sản phẩm ở bước hoạt hóa, trái ngược với US2013/0203698 Ví dụ 1 (chất oxy hóa NaClO).

Kết luận quang phổ cộng hưởng từ ^{13}C :

Quang phổ ^{13}C NMR (hình 5 và hình 6) xác nhận rằng hai đường được oxy hóa (theo sáng chế so với Ví dụ 1 của US2013/0203698) là cấu trúc khác nhau trên dải carbonyl (ở nồng độ nằm trong khoảng từ 168 đến 180 ppm). Đường được oxy hóa của sáng chế có thể có 4 nhóm carbonyl khác biệt mà chứng minh rằng mức độ của quá trình oxy hóa của đường này là cao hơn so với 2 nhóm carbonyl trước khi đường được oxy hóa đã biết.

Quang phổ ^{13}C NMR đưa ra bằng chứng quang phổ rằng tất cả các đường được thử nghiệm được oxy hóa và đó cũng là sự khác biệt phân biệt được giữa quá trình oxy hóa và các sản phẩm oxy hóa của sáng chế trái ngược với quá trình oxy hóa và sản phẩm đã biết.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến quy trình tạo ra các phức chất sắt (III) hydroxit và xirô glucoza đã được hoạt hóa gồm, tốt hơn là cấu thành bởi, các bước sau:

(i) cung cấp dung dịch xirô glucoza, có đương lượng dextroza (DE) ít nhất là 21, như xác định được bằng cách phân tích trọng lượng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25°C đến 80°C và có độ pH nằm trong khoảng từ 6 đến 13;

(ii) thêm một hoặc nhiều chất làm trắng oxy hóa, và tùy ý lượng xúc tác của chất xúc tác oxy hóa, vào dung dịch thu được từ (i), trong khi duy trì độ pH và nhiệt độ trong khoảng như được xác định ở bước (i), để dung dịch này nguội đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến 45°C, giữ dung dịch này ở nhiệt độ trong thời gian 5 phút đến 24 giờ, nhờ đó thu được xirô glucoza đã được hoạt hóa;

(iii) chuyển hóa xirô glucoza đã được hoạt hóa thành phức chất sắt (III) hydroxit; và

(iv) thu phức chất sắt (III) hydroxit và xirô glucoza đã được hoạt hóa, trong đó chất tẩy trắng oxy hóa được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ

0,0005 đến 0,01 mol/g (xirô glucoza) nhân với hệ số hiệu chỉnh: (đương lượng dextroza của xirô glucoza)/21, trong đó phức chất này có lượng sắt nằm trong khoảng từ 27 đến 35% trọng lượng, tính theo trọng lượng của phức chất này, và trong đó phức chất sắt (III) hydroxit và xirô glucoza đã được hoạt hóa thu được có hơn hai nhóm -COOH trong mỗi phân tử glucoza mà biểu thị rằng xirô glucoza được hoạt hóa và trong đó xirô glucoza thu được từ bước (i) không có bất kỳ nhóm -COOH nào trong mỗi/trên phân tử glucoza.

Nước mà được sử dụng từ bước (i) tốt hơn là nước tinh khiết, mà đáp ứng các yêu cầu của phiên bản hiện tại của EU Pharmacopoeia vào ngày nộp đơn sáng chế. Khi hòa tan các xirô glucoza, tốt hơn là khuấy, thu được dung dịch trong. Độ pH ở bước (i) nằm trong khoảng từ 6 đến 13 như nằm trong khoảng từ 8,5 đến 11,5, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10,5 đến 11,0. Việc điều chỉnh pH ở bước (i) có thể được thực hiện bằng cách bổ sung các bazơ vô cơ như dung dịch natri hydroxit (ví dụ, dung dịch 40% trọng lượng). Nhiệt độ của dung dịch ở bước (i) được đặt ở trị số nằm trong khoảng từ 25°C đến 80°C, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 45°C đến 60°C, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 48°C đến 55°C. Hàm lượng sắt cao hơn có thể thu được khi thực hiện bước (ii) ở độ pH cao hơn (xem ví dụ 1 và 2). Do đó, độ pH nằm trong khoảng từ 10,5 đến 13 hoặc 10,5 đến 11,5 là được ưu tiên.

Các chất xúc tác oxy hóa tùy ý, như NaBr, hoặc hỗn hợp của các chất xúc tác oxy hóa được dùng với lượng chất xúc tác như 50 nanomols (nM) cho mỗi g xirô glucoza.

Ở bước (ii), tốt hơn là chất làm trắng oxy hóa được thêm vào từ từ vào dung dịch thu được từ bước (i), ví dụ, như từng bước, qua một khoảng thời gian, ví dụ, từ 1 đến 4 giờ. Để làm ví dụ, ví dụ 1 như được mô tả trong bản mô tả sáng chế này, thêm 31 g dung dịch hydrogen peroxit 35% (w/w) với lượng khoảng 0,25 ml/phút.

Ở bước (ii), xirô glucoza được "hoạt hóa" có nghĩa là nó hoàn toàn bị oxy hóa. Điều này có nghĩa là xirô glucoza theo sáng chế được oxy hóa đến một mức độ cao hơn so với các quy trình kỹ thuật đã biết. Trong quá trình bổ sung chất

làm trắng oxy hóa, nhiệt độ được giữ nằm trong khoảng từ 25°C đến 80°C, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 45°C đến 60°C, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 48°C đến 55°C.

Sau khi lượng đủ chất làm trắng oxy hóa đã được thêm vào, hỗn hợp này được đến phản ứng trong một thời gian trong cùng các điều kiện, ví dụ trong thời gian từ 5 đến 15 phút, và sau đó để nguội ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10 đến 45°C và được giữ ở nhiệt độ này trong một khoảng thời gian như từ 5 phút đến 24 giờ, ví dụ, như 5 giờ, trong khi vẫn giữ độ pH nằm trong khoảng từ 6 đến 13, như nằm trong khoảng từ 8,5 đến 11,5, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10,5 đến 11,5, như nằm trong khoảng từ 10,65 đến 10,85.

Bước (iii) thu xirô glucoza đã được hoạt hóa có thể bao gồm việc giữ dung dịch này ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 18°C đến 25°C trong thời gian từ 1 đến 10 giờ sau khi hạ nhiệt độ của dung dịch này xuống sau khi quá trình việc bổ sung chất làm trắng oxy hóa và trước khi dùng xirô glucoza đã được hoạt hóa để tạo ra phức chất mong muốn bằng thực hiện các bước (iii) (a) đến (iii) (c) nêu dưới đây.

Đương lượng dextroza (DE) của xirô glucoza đã được hoạt hóa tốt hơn là, đương lượng dextroza nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1,0, tốt hơn là khoảng 0,3 và/hoặc phức chất sắt (III) hydroxit và xirô glucoza đã được hoạt hóa thu được có nhiều hơn hai, tốt hơn là ba nhóm -COOH trong mỗi phân tử glucoza, mà biểu thị rằng xirô glucoza được hoạt hóa.

Tốt hơn là, trọng lượng phân tử của phức chất này nằm trong khoảng từ 50 kDa đến 250 kDa, hoặc nằm trong khoảng từ 100 đến 150 kDa, như đo được bằng phép sắc ký thẩm thấu gel lỏng hiệu suất cao (HPLC-GPC).

Tốt hơn là, bước chuyển hóa xirô glucoza đã được hoạt hóa thành phức chất sắt (III) hydroxit bao gồm các bước nhỏ:

(iii) (a) thêm dung dịch FeCl_3 vào dung dịch thu được từ (ii) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10 đến 30°C; tốt hơn là, lượng FeCl_3 nằm trong khoảng từ 30% trọng lượng đến 120% trọng lượng của xirô glucoza.

(iii) (b) thêm bazơ vô cơ vào hỗn hợp phản ứng thu được từ bước (iii) (a) cho đến khi độ pH nằm trong khoảng từ 1,5 đến 2,5; và

(iii) (c) đun nóng hỗn hợp phản ứng thu được từ bước (iii)(b) đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 60°C.

Dung dịch thu được từ bước (ii), dung dịch FeCl_3 được thêm vào ở bước (iii)(a). Sau đó, độ pH của dung dịch này được điều chỉnh ở bước (iii)(b) bằng cách sử dụng các bazơ vô cơ như Na_2CO_3 . Ở bước (iii)(c), hỗn hợp phản ứng được đun nóng trong một thời gian, như từ 30 phút đến 1 giờ, sau đó tốt hơn là, độ pH được điều chỉnh từ từ đến khoảng từ 9 đến 12, tốt hơn nữa là đến khoảng từ 10 đến 11 bằng cách sử dụng các bazơ vô cơ như dung dịch NaOH . Sau một thời gian phản ứng ở nhiệt độ cao, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 50°C đến 60°C, ví dụ, sau thời gian từ 1 đến 3 giờ, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 18 đến 25°C và sau đó độ pH được điều chỉnh để nằm trong khoảng từ 4 đến 7, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 5 đến 6. Phức chất thu được có thể được tinh chế sau đó ra khỏi muối bởi a) máy siêu lọc với ngưỡng 30kDa b) chất kết tủa với etanol (2:1 đến 1:5/dung dịch: etanol). Sau đó, sản phẩm cuối cùng có thể được tách, ví dụ, như sấy khô, ví dụ, bằng cách sử dụng máy sấy phun.

Tốt hơn là, chất làm trắng oxy hóa là một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm nước oxy già, amoni persulfat, natri và canxi hypoclorit, thuốc tím và natri clorit, tốt nhất có chất làm trắng oxy hóa này là nước oxy già.

Theo một phương án, 0,001 đến 0,003 mol/g xirô glucoza được sử dụng. Theo một phương án khác, khoảng 0,0019 mol/g xirô glucoza, tốt hơn nước oxy già là chất tẩy trắng, được sử dụng.

Tốt hơn là, chất xúc tác oxy hóa bao gồm các ion brom và iốt.

Sáng chế cũng đề cập đến phức chất sắt (III) hydroxit và xirô glucoza có thể thu được hoặc thu được bởi quy trình của sáng chế.

Sáng chế cũng đề cập đến được phẩm chứa phức chất của sáng chế. Phức chất hoặc được phẩm này có thể được sử dụng làm thuốc chữa bệnh. Cụ thể, phức chất hoặc được phẩm này có thể được sử dụng phương pháp điều trị bệnh

thiếu sắt ở người và động vật. Việc điều trị bệnh có thể bao gồm việc tiêm phức chất hoặc dược phẩm này.

Các dextrin là hydrat carbon với trọng lượng phân tử thấp mà có thể được tạo ra bằng quá trình thủy phân tinh bột hoặc glucogen. Các dextrin là hỗn hợp của các polyme của các đơn vị D-glucosa liên kết bởi α -(1-4) hoặc α -(1-6) glycosit.

Các dextrin có thể được tạo ra từ tinh bột bằng cách sử dụng các enzym như amylaza, như trong quá trình tiêu hóa trong cơ thể người và trong quá trình tạo mạch nha và tách, hoặc bằng cách sử dụng không khí nóng trong các điều kiện có tính axit (hòa phân hoặc rang). Trong quá trình rang trong điều kiện axit thì tinh bột thủy phân và các phân tinh bột mạch ngắn được phân nhánh lại bởi liên kết α -(1,6) với các phân tử tinh bột thoái biến.

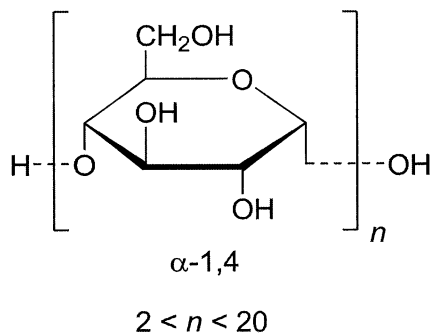
Các dextrin là bột màu trắng, màu vàng hoặc màu nâu mà hòa tan một phần hoặc hoàn toàn trong nước, tạo ra các dung dịch hoạt quang có độ nhớt thấp. Hầu hết có thể được phát hiện bằng dung dịch iốt, tạo ra màu đỏ; phân biệt erythrodextrin (dextrin mà có màu đỏ) và achrodextrin (không màu).

Maltodextrin bao gồm các đơn vị D-glucosa liên kết trong mạch có chiều dài thay đổi. Các đơn vị glucosa chủ yếu liên kết với α (1 $\rightarrow$ 4) glycosit. Maltodextrin thường cấu thành bởi hỗn hợp của các mạch mà có chiều dài thay đổi từ 3 đến 17 đơn vị glucosa.

Maltodextrin được phân loại theo DE (đương lượng dextroza) và có DE nằm trong khoảng từ 3 đến 20. Các trị số DE cao hơn, các mạch glucosa ngắn hơn, vị ngọt cao hơn, độ hòa tan cao hơn và khả năng chịu nhiệt thấp hơn.

DE 20 nêu trên, mã CN của Liên minh châu Âu gọi nó là xirô glucosa, có DE là 10 hoặc thấp hơn danh mục mã CN của hải quan phân loại maltodextrin dưới dạng dextrin.

Maltodextrin (xem công thức nêu dưới đây) và xirô glucosa là polysacarit mà được sử dụng làm phụ gia thực phẩm. Chúng được sản xuất từ tinh bột bằng cách thủy phân một phần và thường được tìm thấy dưới dạng bột khô sấy phun màu trắng hút ẩm .



Đường lượng dextroza (DE) có mặt trong một sản phẩm đường là thước đo hàm lượng đường khử, so với dextroza (a.k.a glucoza), được biểu thị dưới dạng phần trăm lượng bột khô. Ví dụ, maltodextrin với DE là 10 sẽ có 10% bột khử là dextroza (mà có DE là 100). Maltoza, disacarit được tạo ra từ hai phân tử glucoza (dextroza) có DE là 52, hiệu chỉnh nước mất trong khối lượng phân tử khi hai phân tử được kết hợp (180/342). Đối với dung dịch được tạo ra từ tinh bột, nó được ước lượng là phần trăm lượng đường khử có trong toàn bộ sản phẩm tinh bột này.

Đường lượng dextroza (DE) có thể được đo bởi phương pháp trọng lượng như mô tả trong US 2013/0203698 A1: Dextrin được cho phản ứng trong dung dịch nước sôi với dung dịch Fehling. Phản ứng này được tiến hành định lượng, tức là cho đến khi dung dịch Fehling không còn bị mất màu. Chất kết tủa đồng (I) oxit được sấy khô ở 105°C cho đến khi đạt được trọng lượng không đổi và đo bằng phương pháp trọng lượng. Hàm lượng glucoza (đường lượng dextroza) được tính từ kết quả thu được là % trọng lượng/khối lượng chất khô dextrin. Đó là, ví dụ, có thể sử dụng các dung dịch sau: 25 ml dung dịch Fehling I, trộn với 25 ml dung dịch Fehling II; 10 ml dung dịch maltodextrin (10%*m/vol*) (dung dịch Fehling I: 34,6 g đồng (II) sulfat hòa tan trong 500 ml nước; dung dịch Fehling II: 173 g kali natri tartrat và 50 g natri hydroxit hòa tan trong 500 ml nước) (ngoài các phương pháp nêu trên để xác định trị số DE, xem thêm "THE UNIFICATION OF REDUCING SUGAR METHOD", L.S. Munson and P.H. Walker, J. Am. Chem. Soc. 28 (6), 663-686 (1906)).

Trong tất cả các polyme glucoza, từ tinh bột tự nhiên đến xirô glucoza, các mạch phân tử bắt đầu bởi một lượng đường khử, chứa gốc aldehyt tự do. Khi

tinh bột được thủy phân, các phân tử trở thành ngắn hơn và các đường khử nhiều hơn có mặt.

Như vậy, trị số DE mô tả mức độ chuyển hóa của tinh bột thành dextroza, trong đó các định nghĩa sau được sử dụng trong bản mô tả sáng chế này: lượng tinh bột là gần bằng 0, glucoza/dextroza là 100 (phần trăm), lượng dextrin thay đổi trong khoảng từ 1 đến 13, lượng maltodextrin thay đổi trong khoảng từ 3 đến 20, lượng xirô glucoza chứa tối thiểu 20% đường khử, tức DE là 20. Các xirô glucoza dùng trong bản mô tả sáng chế này có DE ít nhất là 21 và DE tối đa là 60.

DE đưa ra chỉ báo hiệu mức độ trung bình của polyme (DP) đối với các đường tinh bột không được xử lý, nghĩa là không được oxy hóa. Theo kinh nghiệm là $DE \times DP = 120$.

Sáng chế đề cập đến các sản phẩm chứa sắt hydroxit (III) và xirô glucoza đã được hoạt hóa. Việc hoạt hóa xirô glucoza được thực hiện bằng cách sử dụng chất oxy hóa tẩy trắng như hydro peroxit, amoni persulfat, kali permanganat, v.v... Mục đích chính của việc tẩy trắng xirô glucoza là cải thiện đặc tính của các hydrat carbon và tạo điều kiện thuận lợi cho việc sản xuất và làm ổn định phức chất này bằng muối sắt (III) ở bước sau. Điều đáng ngạc nhiên là so với giải pháp kỹ thuật đã biết mà mô tả các phương pháp sản xuất các phức chất sắt (III) hydroxit với các sản phẩm oxy hóa của dextrin với hypoclorit, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng có thể sản xuất, theo những gì được mô tả trong bản mô tả sáng chế, phức chất ổn định bằng cách kéo dài quá trình oxy hóa, mà ngạc nhiên tạo ra xirô glucoza đã được oxy hóa ở mức độ cao và phức chất sắt ổn định trái ngược với kết quả của giải pháp kỹ thuật đã biết.

Trong kỹ thuật hóa học của quá trình oxy hóa hypoclorit của tinh bột cũng đã biết là tương đối phức tạp và chủ yếu liên quan đến các nguyên tử cacbon 2, 3 và 6 trên một đơn vị D-glucopyranosyl. Nói chung người ta thường đồng ý rằng khoảng 25% chất oxy hoá được tiêu thụ trong việc tách nguyên tử carbon, trong khi khoảng 75% oxy hóa các nhóm hydroxyl.

Trong phạm vi của sáng chế, đã phát hiện ra rằng việc hoạt hóa thông qua việc xử lý tẩy trắng xirô glucoza tạo ra phức chất ổn định với sắt (III) hydroxit.

5% trọng lượng dung dịch nước chứa các phức chất này thể hiện các kết quả ngoài mong đợi, tính ổn định trong khoảng rộng của độ pH và không có chất kết tủa ở độ pH nằm trong khoảng 0 đến 14 ở 25°C.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Trong bình phản ứng bằng thủy tinh 168,0 g dextrin được thêm vào và khuấy liên tục với DE21 trong 268,8 g nước tinh khiết. Dung dịch trong này được làm nóng tới 50°C và bổ sung 840 mg natri bromua vào. Độ pH của dung dịch này được điều chỉnh đến $10,8 \pm 0,1$ cùng với việc bổ sung dung dịch natri hydroxit 40% trọng lượng. Dung dịch này được thêm vào từ từ 31 g dung dịch hydro peroxit 35% trọng lượng ($0,25 \pm 0,02$ ml/phút) và độ pH của dung dịch này vẫn nằm trong khoảng từ 10,65 đến 10,90 với việc bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 40% trọng lượng. Trong quá trình bổ sung hydro peroxit nhiệt độ vẫn nằm trong khoảng từ 50 đến 55°C. Sau khi kết thúc việc hoạt hóa dung dịch xirô glucoza được làm nguội ở nhiệt độ trong phòng và vẫn để yên trong thời gian 5 giờ ở nhiệt độ này với độ pH nằm trong khoảng từ 10,65 đến 10,85.

Dung dịch này được thêm 296,35 g dung dịch FeCl_3 36,8% trọng lượng và khuấy. Dung dịch này được thêm vào từ từ Na_2CO_3 khan ở dạng bột (0,35 đến 0,4 g/phút) cho đến khi độ pH của dung dịch này đạt trị số $2,4 \pm 0,2$. Dung dịch này được làm nóng tới 50°C và vẫn ở pH này khuấy liên tục trong 30 phút. Sau khi kết thúc giai đoạn này độ pH của dung dịch này được điều chỉnh từ từ đến $10,5 \pm 0,2$ bằng dung dịch nước natri hydroxit 40% trọng lượng.

Phức chất sắt (III) hydroxit với xirô glucoza đã được hoạt hóa được làm ổn định bằng cách làm nóng dung dịch này ở $67 \pm 2^\circ\text{C}$ trong 2 giờ và sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Độ pH của dung dịch này được đưa đến $5,5 \pm 0,2$ và sau đó phức chất này được tinh chế ra khỏi muối thông qua hệ thống thiết

bị siêu lọc với màng lọc ở ngưỡng 30 KDa. Sản phẩm cuối cùng được tách ở trạng thái khô bằng cách sử dụng máy sấy phun.

Phân tích vật lý- hóa học của phức chất này là như sau:

Trọng lượng phân tử trung bình: 100 KDa.

Hàm lượng sắt (III): 31,4%.

Ví dụ 2

Trong bình phản ứng bằng thủy tinh 168,0 g dextrin được thêm vào và khuấy liên tục với DE21 trong 268,8 g nước tinh khiết. Dung dịch trong này được làm nóng tới 50°C và bổ sung 840mg natri bromua vào. Độ pH của dung dịch này được điều chỉnh đến $8,5 \pm 0,1$ cùng với việc bổ sung dung dịch natri hydroxit 40% trọng lượng. Dung dịch này được thêm vào từ từ 31g dung dịch hydro peroxit 35% trọng lượng ($0,25 \pm 0,02$ ml/phút) và độ pH của dung dịch này vẫn nằm trong khoảng từ 8,40 đến 8,60 với việc bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 40% trọng lượng. Trong quá trình bổ sung hydro peroxit nhiệt độ vẫn ở trong khoảng từ 50 đến 55°C . Sau khi kết thúc việc hoạt hóa dung dịch xirô glucoza được làm nguội ở nhiệt độ trong phòng và vẫn để yên trong 20 giờ ở nhiệt độ này với độ pH nằm trong khoảng từ 8,40 đến 8,60.

Dung dịch này được thêm 296,35 g dung dịch FeCl_3 36,8% trọng lượng và khuấy. Dung dịch này được thêm vào từ từ Na_2CO_3 khan dạng bột (0,35 đến 0,4 g/phút) cho đến khi độ pH của dung dịch này đạt trị số $2,4 \pm 0,2$. Dung dịch này được làm nóng tới 50°C và vẫn ở pH này khuấy liên tục trong 30 phút. Sau khi kết thúc giai đoạn này độ pH của dung dịch này được điều chỉnh từ từ đến $10,5 \pm 0,2$ bằng dung dịch nước natri hydroxit 40% trọng lượng.

Phức chất sắt (III) hydroxit với xirô glucoza đã được hoạt hóa được làm ổn định bằng cách làm nóng dung dịch này ở $67 \pm 2^{\circ}\text{C}$ trong 2 giờ và sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Độ pH của dung dịch này được đưa đến $5,5 \pm 0,2$ và sau đó phức chất được tinh chế ra khỏi muối thông qua hệ thống thiết bị siêu lọc với màng lọc ở ngưỡng 30 KDa. Sản phẩm cuối cùng được tách ở trạng thái khô bằng cách sử dụng máy sấy phun.

Phân tích vật lý- hóa học của phức chất này là như sau:

Trọng lượng phân tử trung bình: 150 kDa.

Hàm lượng sắt (III): 29,2%.

Ví dụ 3

Trong bình phản ứng bằng thủy tinh 168,0 g dextrin được thêm vào và khuấy liên tục với DE21 trong 268,8 g nước tinh khiết. Dung dịch trong này được làm nóng tới 50°C và bổ sung 840 mg natri bromua vào. Độ pH của dung dịch này được điều chỉnh đến $9,5 \pm 0,1$ cùng với việc bổ sung dung dịch natri hydroxit 40% trọng lượng. Dung dịch này được thêm vào từ từ 31 g dung dịch hydro peroxit 35% trọng lượng ($0,25 \pm 0,02$ ml/phút) và độ pH của dung dịch này vẫn nằm trong khoảng từ 9,40 đến 9,60 với sự bổ sung thêm dung dịch thủy sinh natri hydroxit 40% trọng lượng. Trong quá trình bổ sung hydro peroxit nhiệt độ vẫn ở trong khoảng từ 50 đến 55°C. Sau khi kết thúc việc hoạt hóa dung dịch xirô glucoza được làm nguội ở nhiệt độ trong phòng và vẫn để yên trong 5 giờ ở nhiệt độ này với độ pH nằm trong khoảng từ 9,40 đến 9,60.

Dung dịch này được thêm 296,35 g dung dịch FeCl_3 36,8% trọng lượng và khuấy. Dung dịch này được thêm vào từ từ Na_2CO_3 khan dạng bột (0,35 đến 0,4 g/phút) cho đến khi độ pH của dung dịch này đạt trị số $2,4 \pm 0,2$. Dung dịch này được làm nóng tới 50°C và vẫn ở độ pH này khuấy liên tục trong 30 phút. Sau khi kết thúc giai đoạn này độ pH của dung dịch này được điều chỉnh từ từ đến $10,5 \pm 0,2$ bằng dung dịch nước natri hydroxit 40% trọng lượng.

Phức chất sắt (III) hydroxit với xirô glucoza đã được hoạt hóa được làm ổn định bằng cách làm nóng dung dịch này ở $67 \pm 2^\circ\text{C}$ trong 2 giờ và sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Độ pH của dung dịch này được đưa đến $5,5 \pm 0,2$ và sau đó phức chất này được tinh chế ra khỏi muối nhờ hệ thống thiết bị siêu lọc với màng lọc ở ngưỡng 30 KDa. Sản phẩm cuối cùng được tách ở trạng thái khô bằng cách sử dụng máy sấy phun.

Phân tích vật lý- hóa học của phức chất này là như sau:

Trọng lượng phân tử trung bình: 145 kDa.

Hàm lượng sắt (III): 30,6%.

Ví dụ 4

Trong bình phản ứng bằng thủy tinh 168,0 g dextrin được thêm vào và khuấy liên tục với DE25 trong 268,8 g nước tinh khiết. Dung dịch trong này được làm nóng tới 50°C và bổ sung 840 mg natri bromua vào. Độ pH của dung dịch này được điều chỉnh đến $8,5 \pm 0,1$ cùng với việc bổ sung dung dịch natri hydroxit 40% trọng lượng. Dung dịch này được thêm vào từ từ 31 g dung dịch hydro peroxit 35% trọng lượng ($0,25 \pm 0,02$ ml/phút) và độ pH của dung dịch này vẫn nằm trong khoảng từ 8,40 đến 8,60 với việc bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 40% trọng lượng. Trong quá trình bổ sung hydro peroxit nhiệt độ vẫn nằm trong khoảng từ 50 đến 55°C . Sau khi kết thúc việc hoạt hóa dung dịch xirô glucoza được làm nguội ở nhiệt độ trong phòng và vẫn để yên trong 20 giờ ở nhiệt độ này với độ pH nằm trong khoảng từ 8,40 đến 8,60 để hoạt hóa hoàn toàn xirô glucoza.

Dung dịch này được thêm 296,35 g dung dịch FeCl_3 36,8% trọng lượng và khuấy. Dung dịch này, ở nhiệt độ trong phòng, được thêm vào từ từ Na_2CO_3 khan dạng bột (0,35 đến 0,4 g/phút) cho đến khi độ pH của dung dịch này đạt trị số $2,4 \pm 0,2$. Dung dịch này được làm nóng tới 50°C và vẫn ở pH này khuấy liên tục trong 30 phút. Sau khi kết thúc giai đoạn này độ pH của dung dịch này được điều chỉnh từ từ đến $10,5 \pm 0,2$ bằng dung dịch nước natri hydroxit 40% trọng lượng.

Phức chất sắt (III) hydroxit với xirô glucoza đã được hoạt hóa được làm ổn định bằng cách làm nóng dung dịch này ở $67 \pm 2^{\circ}\text{C}$ trong 2 giờ và sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Độ pH của dung dịch này được đưa đến $5,5 \pm 0,2$ và sau đó; dung dịch này được chia thành hai phần phân ước bằng nhau và phức chất này được tinh chế ra khỏi các muối với các phương pháp sau:

a) nhờ hệ thống thiết bị siêu lọc với màng lọc ở ngưỡng 30 kDa. Sản phẩm cuối cùng được tách ở trạng thái khô bằng cách sử dụng máy sấy phun.

b) Chất kết tủa của phức chất với Etanol theo tỷ lệ khoảng 1:1. Phức chất đã kết tủa được sấy khô trong máy chân không khô ở 48°C .

Phân tích vật lý-hóa học của phức chất này là như sau và độc lập với các phương pháp tinh chế:

Trọng lượng phân tử trung bình: 110 kDa.

Hàm lượng sắt (III): 29,8%.

Ví dụ 5

Trong bình phản ứng bằng thủy tinh 168,0 g dextrin được thêm vào và khuấy liên tục với DE21 trong 268,8 g nước tinh khiết. Dung dịch trong này được làm nóng tới 50°C và bổ sung 840mg natri bromua vào. Độ pH của dung dịch được điều chỉnh đến $9,5 \pm 0,1$ cùng với việc bổ sung dung dịch natri hydroxit 40% trọng lượng. Dung dịch này được thêm vào từ từ 31 g dung dịch hydro peroxit 35% trọng lượng ($0,25 \pm 0,02$ ml/phút) và độ pH của dung dịch này vẫn nằm trong khoảng từ 9,40 đến 9,60 với việc bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 40% trọng lượng. Trong quá trình bổ sung hydro peroxit nhiệt độ vẫn nằm trong khoảng từ 50 đến 55°C . Sau khi kết thúc việc hoạt hóa dung dịch xirô glucoza được làm nguội ở nhiệt độ trong phòng và vẫn để yên trong 20 giờ ở nhiệt độ này với độ pH nằm trong khoảng từ 9,40 đến 9,60 để hoạt hóa hoàn toàn xirô glucoza.

Dung dịch này được thêm 296,35 g dung dịch FeCl_3 36,8% trọng lượng và khuấy. Dung dịch này, ở nhiệt độ trong phòng, được thêm vào từ từ Na_2CO_3 khan dạng bột (0,35 đến 0,4 g/phút) cho đến khi độ pH của dung dịch này đạt trị số $2,4 \pm 0,2$. Dung dịch này được làm nóng tới 50°C và vẫn ở độ pH này khuấy liên tục trong 30 phút. Sau khi kết thúc giai đoạn này độ pH của dung dịch này được điều chỉnh từ từ đến $10,5 \pm 0,2$ bằng dung dịch nước natri hydroxit 40% trọng lượng.

Phức chất sắt (III) hydroxit với xirô glucozơ đã được hoạt hóa được làm ổn định bằng cách làm nóng dung dịch này ở $67 \pm 2^{\circ}\text{C}$ trong 2 giờ và sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Độ pH của dung dịch này được đưa đến $5,5 \pm 0,2$ và sau đó; dung dịch này được chia thành hai phần phân ước bằng nhau và phức chất này được tinh chế ra khỏi các muối bằng các phương pháp sau:

a) nhờ hệ thống thiết bị siêu lọc với màng lọc ở ngưỡng 30 kDa. Sản phẩm cuối cùng được tách ở trạng thái khô bằng cách sử dụng máy sấy phun.

b) chất kết tủa của phức chất với Etanol theo tỷ lệ khoảng 1:1. Phức chất đã kết tủa được sấy khô trong máy làm khô chân không ở 48°C.

Phân tích vật lý-hóa học của phức chất này là như sau và độc lập với các phương pháp tinh chế:

Trọng lượng phân tử trung bình: 112 kDa.

Hàm lượng sắt (III): 30,9%.

Xác định trọng lượng phân tử của hợp chất sắt (III)

Trong phạm vi của sáng chế, trọng lượng phân tử của phức chất sắt hydrat carbon thương mại được xác định bởi phép sắc ký thẩm thấu gel lỏng hiệu suất cao (HPLC-GPC), xem Dược điển Hoa Kỳ (USP) phương pháp sắc ký gel thẩm, 28 ed., trang 1065.

Các sản phẩm Ferinject® (của Vifor Pharma) có trọng lượng phân tử 200 kDa. Các sản phẩm Ferrum Hausmann® của Vifor Pharma (dung dịch dùng để uống) là phức chất sắt polymantoza có trọng lượng phân tử là 50 kDa. Các sản phẩm Ferrum Hausmann® của Vifor Pharma (dung dịch dùng để tiêm) có trọng lượng phân tử là 350 kDa. Hơn nữa, Ví dụ 3 US2013/0203698 A1 đã được lặp lại hai lần và trọng lượng phân tử đã được xác định là 400 kDa và là 450 kDa.

Bảng 1. Trọng lượng phân tử và hàm lượng sắt trong phức chất sắt (III).

	Trọng lượng phân tử (MW)	Hàm lượng sắt
Ví dụ 1	100 kDa	Thử nghiệm Fe (III): 31,4 % trọng lượng
Ví dụ 2	150 kDa	Thử nghiệm Fe (III): 29,2 % trọng lượng
Ví dụ 3	145 kDa	Thử nghiệm Fe (III): 30,6 % trọng lượng
Ví dụ 4	110 kDa	Thử nghiệm Fe (III): 29,8% trọng lượng
Ví dụ 5	112 kDa	Thử nghiệm Fe (III): 30,9

		% trọng lượng
US2013/0203698 A1 Ví dụ 3	140 kDa (số liệu được đưa ra trong các tài liệu tham khảo)	Thử nghiệm Fe (III): 26,8 % trọng lượng (số liệu được đưa ra trong các tài liệu tham khảo)
US2013/0203698 A1 (Ví dụ 3-làm lại)	Thử nghiệm 1 400 kDa Thử nghiệm 2 450 kDa	Thử nghiệm 1 Thử nghiệm Fe (III): 25,2 % trọng lượng Thử nghiệm 2 Thử nghiệm Fe (III): 25,4 % trọng lượng
US2013/0203698 A1 (Ví dụ 1-làm lại)	> 450 kDa	Thử nghiệm Fe (III): 24,6 % trọng lượng
US2013/0203698 A1 (Ví dụ 2-làm lại)	> 450 kDa	Thử nghiệm Fe (III): 12,8% trọng lượng
US2013/0203698 A1 (Ví dụ 8-làm lại)	450 kDa	Thử nghiệm Fe (III): 15,9% trọng lượng

Việc so sánh US2013/0203698 với phức chất của sáng chế cho thấy các kết quả sau:

Bảng 2. Sự khác biệt giữa US2013/0203698, Ví dụ 1 và sáng chế.

	Ví dụ 1 của US2013/0203698	Ví dụ 2 của sáng chế
Chất phản ứng oxy hóa	NaClO 15%	H ₂ O ₂ 35%
¹³ C NMR	2 nhóm carbonyl (-COOH)	4 nhóm carbonyl (-COOH)

Đường DE	9,6	21
Đường DE đã được hoạt hóa	1,1	0,3
Chất MW	> 450 kDa	150 kDa
Hàm lượng Fe (III)	24,6 %	29,2 %

Tài liệu tham khảo

Gallali et al. Gallali et al. "Oxidized Glucose Syrup - Production, Parameters and Food Applications", starch/stärke 37 (1985) Nr. 2, trang 58-61.

LS Munson và PH Walker, "THE UNIFICATION OF REDUCING SUGAR METHOD", J. Am. Chem. Soc. 28 (6), 663-686 (1906).

EP0755944 A2. EP1554315 B1. EP1858930 A1. EP2287204 A1. GB 1.322.102.

GB 1076219. US 3.908.004. US 4.180.567. US 2013/0203698 A1/WO2004037865 (A1).

US 3.076.798. US 5.866.533. US 4.927.756. US 3.076.798. US 2.885.393.

WO 03/087164.

Yêu cầu bảo hộ

1. Quy trình điều chế phức chất của sắt (III) hydroxit và xirô glucoza đã được hoạt hóa, trong đó khối lượng phân tử của phức chất này nằm trong khoảng từ 100 kDa đến 150 kDa, đo được bằng sắc ký thẩm thấu gel – sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC-GPC), quy trình này bao gồm các bước sau:

(i) cung cấp dung dịch nước chứa xirô glucoza, có đương lượng dextroza (DE) ít nhất là 21 và nhiều nhất là 60, xác định được bằng cách phân tích trọng lượng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25°C đến 80°C và ở độ pH nằm trong khoảng từ 6 đến 13;

(ii) thêm hydro peroxit, và tùy ý một lượng có tác dụng xúc tác của chất xúc tác oxy hóa vào dung dịch thu được từ bước (i), trong khi duy trì độ pH và nhiệt độ nằm trong khoảng như được xác định ở bước (i), để cho dung dịch này xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến 45°C, giữ dung dịch này ở nhiệt độ đó trong thời gian 5 phút đến 24 giờ, nhờ đó thu được xirô glucoza đã được hoạt hóa;

(iii) chuyển hóa xirô glucoza đã được hoạt hóa này thành phức chất sắt (III) hydroxit; và

(iv) thu phức chất sắt (III) hydroxit và xirô glucoza đã được hoạt hóa,

trong đó hydro peroxit được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,0005 đến 0,01 mol/g (xirô glucoza) nhân với hệ số điều chỉnh: (đương lượng dextroza của xirô glucoza)/21, trong đó phức chất này có hàm lượng sắt nằm trong khoảng từ 27 đến 35% trọng lượng, tính theo trọng lượng của phức chất. này và trong đó phức chất sắt (III) hydroxit và xirô glucoza đã được hoạt hóa thu được có nhiều hơn hai nhóm -COOH trong mỗi phân tử glucoza và trong đó xirô glucoza thu được từ bước (i) không có bất kỳ nhóm -COOH nào trên phân tử glucoza.

2. Quy trình theo điểm 1, trong đó đương lượng dextroza (DE) của xirô glucoza đã được hoạt hóa nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1,0, tốt nhất là khoảng 0,3 và/hoặc phức chất sắt (III) hydroxit và xirô glucoza đã được hoạt hóa có ít nhất

ba nhóm -COOH trong mỗi phân tử glucoza, mà biểu thị rằng các xirô glucoza đã được hoạt hóa.

3. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 2, trong đó bước chuyển hóa xirô glucoza đã được hoạt hóa thành phức chất sắt (III) hydroxit bao gồm các bước:

(iii) (a) thêm dung dịch FeCl_3 vào dung dịch thu được từ bước (ii) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10 đến 30°C ; lượng FeCl_3 nằm trong khoảng từ 30% đến 120% trọng lượng của xirô glucoza.

(iii) (b) thêm bazơ vô cơ vào hỗn hợp phản ứng thu được từ bước (iii) (a) cho đến khi độ pH nằm trong khoảng từ $1,5$ đến $2,5$; và

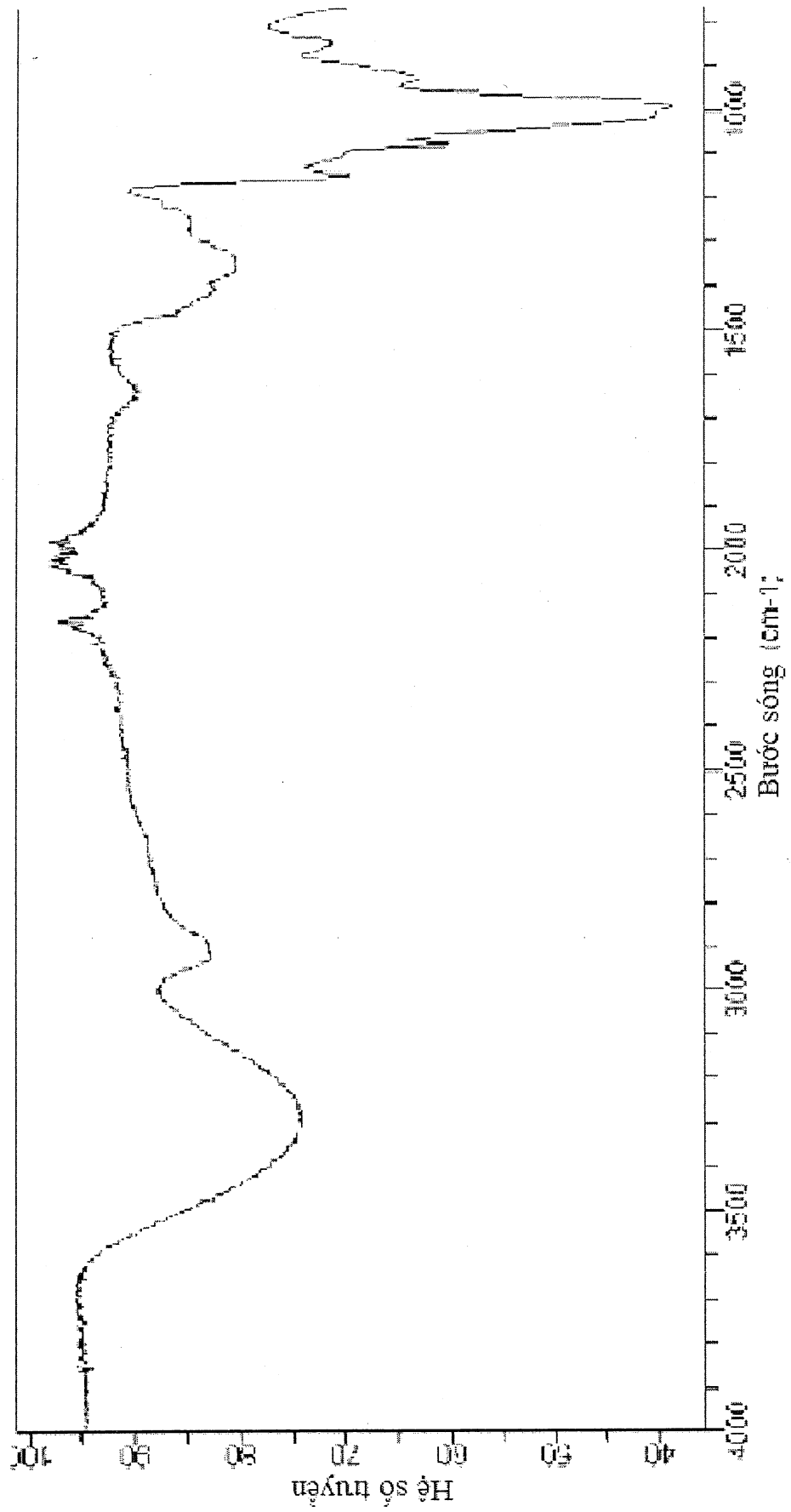
(iii) (c) đun nóng hỗn hợp phản ứng thu được từ bước (iii) (b) đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 60°C .

4. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó chất xúc tác oxy hóa bao gồm các ion brom và iot.

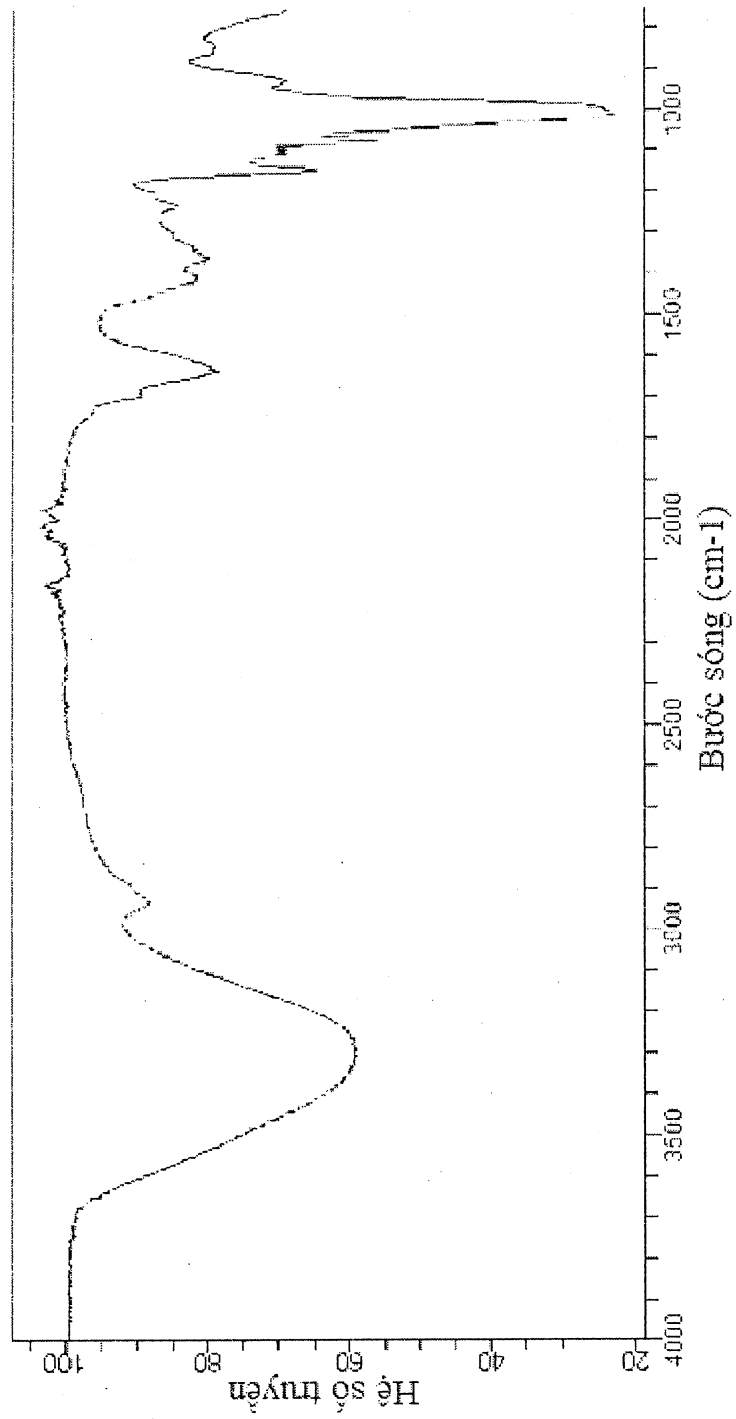
5. Phức chất sắt (III) hydroxit và xirô glucoza có thể thu được hoặc thu được từ quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4.

6. Dược phẩm chứa phức chất theo điểm 5.

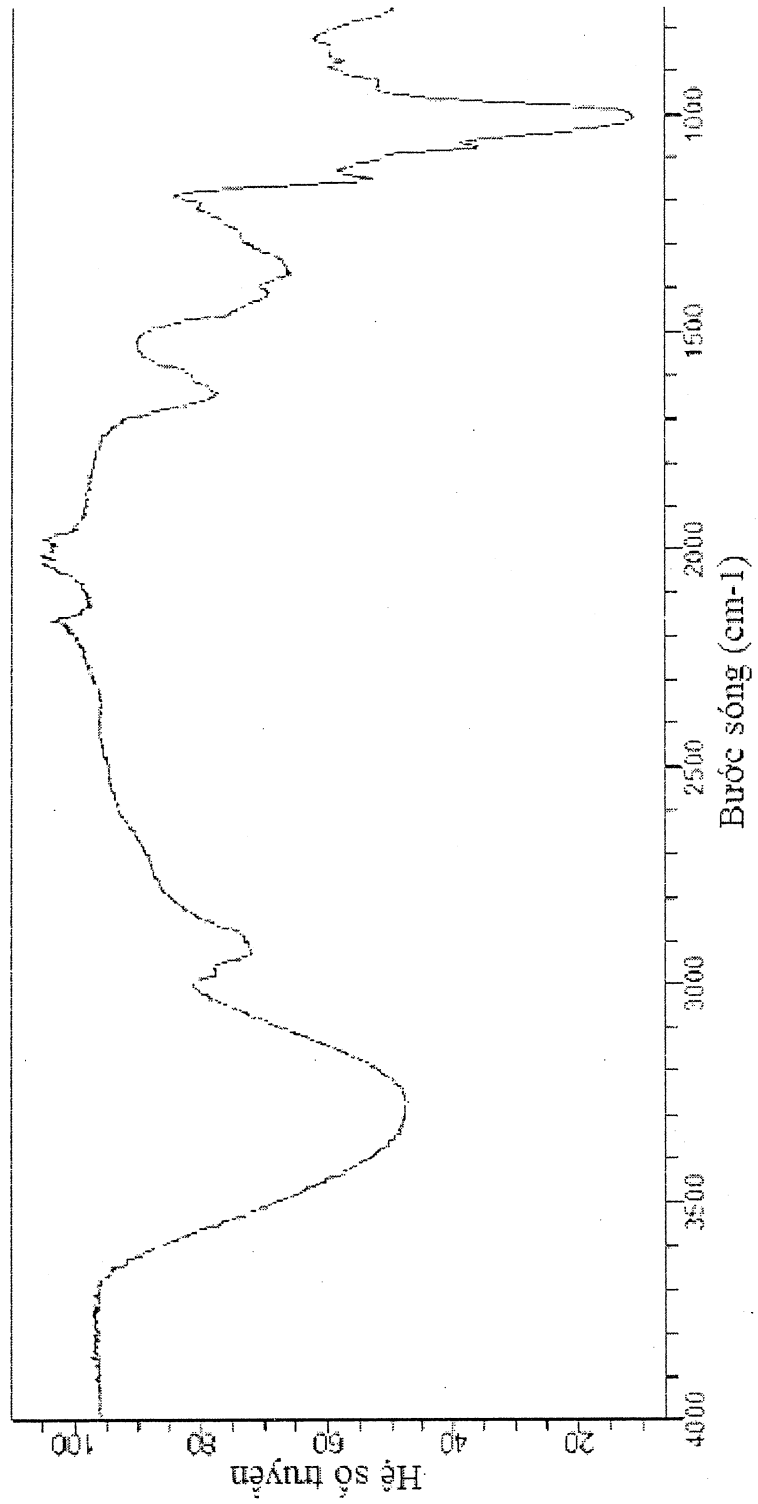
Hình 1.



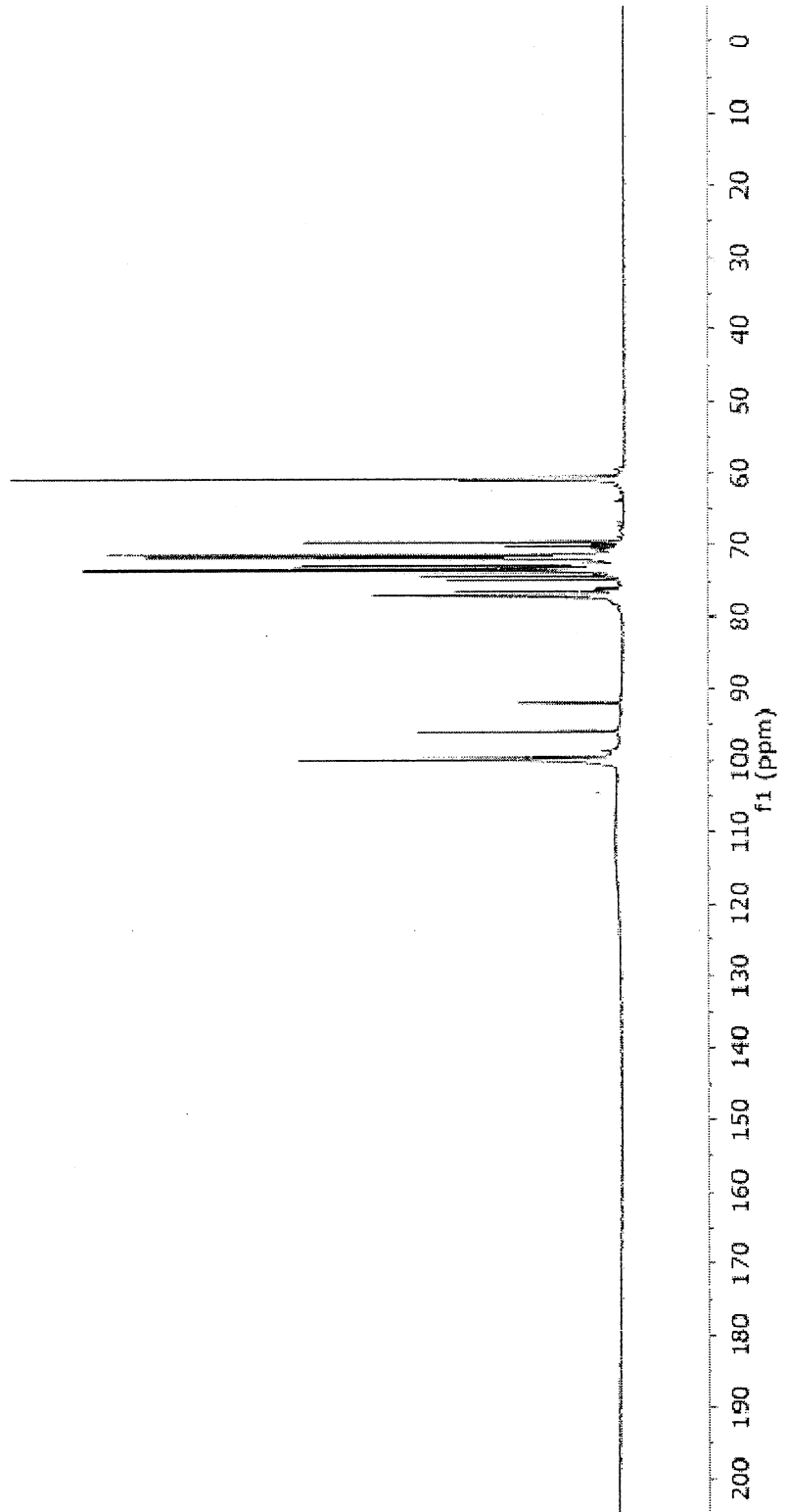
Hình 2.



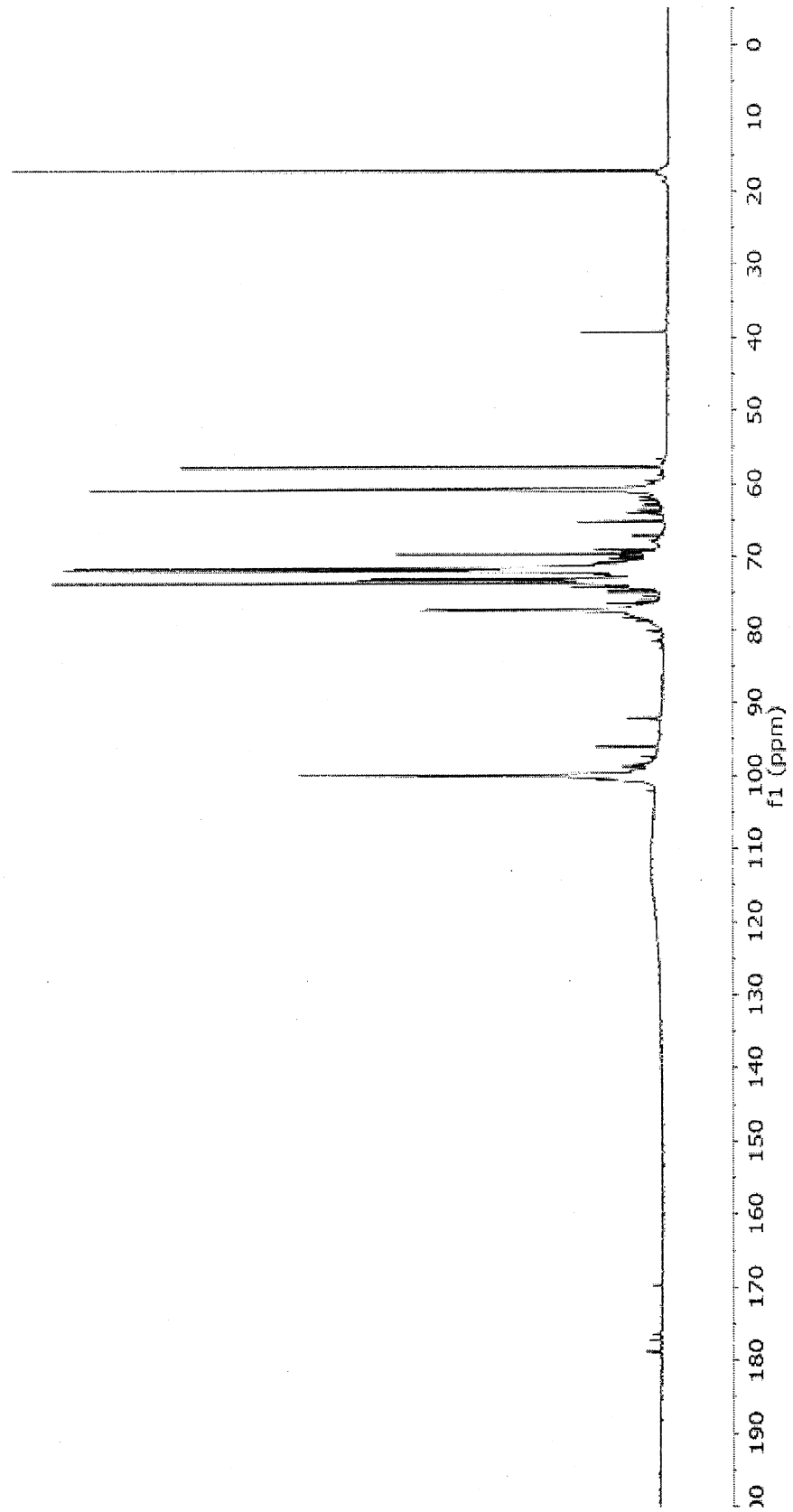
Hình 3.



Hình 4.



Hình 5.



Hình 6.

