



(12) **BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ**

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

(11) 
1-0020629

(51)⁷ **A61K 47/26, 47/36, 47/48, 33/26, 31/295, (13) B**
31/721, C07H 3/06, C07B 37/02, 30/18

(21)	1-2011-02713	(22)	25.03.2009
(86)	PCT/DK2009/050069	25.03.2009	(87) WO2010/108493
(45)	25.03.2019	372	(43) 25.05.2012
(73)	PHARMACOSMOS HOLDING A/S (DK) Rorvangsvej 30, Postboks 40, DK-4300 Holbaek, Denmark		
(72)	ANDREASEN, Hans (DK)		
(74)	Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)		

(54) **HỢP CHẤT OLIGOSACARIT SẮT VÀ QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất oligosacarit sắt có tính ổn định được tăng cường chứa oligosacarit được hydro hóa ở dạng kết hợp ổn định với sắt (III) oxyhydroxit, trong đó hàm lượng dime sacarit trong oligosacarit được hydro hóa là thấp hơn hoặc bằng 2,9% khối lượng, tính trên tổng khối lượng của oligosacarit được hydro hóa. Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất oligosacarit sắt có tính ổn định được tăng cường. Sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế hợp chất oligosacarit sắt theo sáng chế. Ngoài ra, sáng chế cũng đề cập đến việc sử dụng hợp chất nêu trên để điều chế chế phẩm để điều trị bệnh thiếu máu do thiếu sắt.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh thiếu máu do thiếu sắt vẫn đang là vấn đề sức khỏe toàn cầu rất được quan tâm do việc xuất hiện phổ biến của nó. Ở người và các động vật nuôi, bệnh này là một trong những tình trạng bệnh xuất hiện thường xuyên nhất.

Mặc dù bệnh thiếu máu do thiếu sắt thường có thể được ngăn chặn hoặc chữa trị bằng cách sử dụng các chế phẩm chứa sắt theo đường miệng, trong nhiều trường hợp, ưu tiên việc sử dụng chế phẩm sắt này ngoài đường tiêu hóa để tránh các biến đổi về tính sinh khả dụng khi đưa vào qua đường miệng và đảm bảo việc sử dụng hiệu quả.

Do đó, chế phẩm chứa sắt để sử dụng ngoài đường tiêu hóa, tức là, dùng dưới da, trong cơ hoặc trong tĩnh mạch, thường được kê bởi thầy thuốc hoặc bác sĩ thú y trong nhiều năm.

Mặc dù nhiều chất chứa sắt khác nhau đã được sử dụng hoặc được đề xuất làm thành phần trong các chế phẩm tiêm được ngoài đường tiêu hóa chống lại bệnh thiếu máu do thiếu sắt, chế phẩm được chấp nhận phổ biến nhất hiện nay là chế phẩm chứa sản phẩm kết hợp gồm sắt (III) oxyhydroxit (hay sắt (III) hydroxit) kết hợp với sacarit, đáng lưu ý là dextran hoặc dextrans. Dextran là polyme hydrat cacbon được tạo ra bởi vi sinh vật *Leuconostoc mesenteroides*, trong khi dextrans là sản phẩm khử polyme từ tinh bột.

Các chế phẩm sắt khác để điều trị bệnh thiếu máu do thiếu sắt là đã biết, như hợp chất sắt-sucroza và sắt-gluconat. Các hợp chất này liên kết với sắt ít chặt chẽ hơn,

dẫn đến nồng độ ion Fe^{3+} cao hơn, làm tăng độc tính của hợp chất sắt khi được dùng ngoài đường tiêu hóa và có thể dẫn đến làm rối loạn đường tiêu hóa khi được dùng qua đường miệng.

Chế phẩm chứa sắt để tiêm ngoài đường tiêu hóa cần thỏa mãn một cách hiển nhiên một số yêu cầu gồm độ khả dụng của sắt để tổng hợp hemoglobin, không có tác dụng phụ cục bộ hoặc tổng thể và có tính ổn định bảo quản làm cho nó có hạn sử dụng thỏa đáng ở nhiệt độ môi trường.

Trong một số trường hợp, mong muốn được sử dụng chế phẩm sắt qua đường miệng vì đường này là thuận tiện nhất cho người nhận. Nhược điểm thường gặp phải khi sử dụng chế phẩm sắt qua đường miệng là hệ tiêu hóa bị suy yếu. Chế phẩm sắt tốt cần cung cấp sắt cho cơ thể theo đường dạ dày – ruột theo cách có kiểm soát để tạo ra đủ sắt cần được đồng hóa qua biểu mô ruột và cần phải không gây ảnh hưởng bất lợi đến hệ tiêu hóa theo đúng nghĩa.

Chế phẩm sacarit sắt để điều trị bệnh thiếu máu đã được bán trên thị trường trong nhiều thập kỷ, và nhiều cải biến trong quy trình sản xuất và trong việc lựa chọn nguyên liệu khởi đầu đã được đề xuất với quan điểm cải thiện tính ổn định của các chế phẩm này và làm giảm mức độ nghiêm trọng của các tác dụng phụ gặp phải khi sử dụng chúng.

Kết quả thu được theo các nghiên cứu, thử nghiệm và kinh nghiệm thực tế chỉ ra rằng các vấn đề nêu trên có liên quan đến sự phân bố khối lượng phân tử của các sacarit được sử dụng.

Thường được hiểu rằng các dextran cao phân tử liên quan đến nguy cơ gây ra các phản ứng quá mẫn cao hơn các dextran khối lượng phân tử thấp, nhưng cũng đã được thấy rằng sự có mặt của các hydrat cacbon có khối lượng phân tử thấp như các monosacarit, thu được từ bước thủy phân ban đầu, cũng có thể gây ra các khó khăn. Khi được cho phản ứng với sắt bằng cách kết tủa sắt (III) hydroxit trong dung dịch sacarit có sự phân bố khối lượng phân tử rộng, hydrat cacbon khối lượng phân tử thấp kết hợp với sắt để tạo thành phức hoặc hợp chất kết hợp của chính chúng. Hợp chất sau ít ổn định hơn các hợp chất oligosacarit sắt có khối lượng phân tử trung bình mong

muốn, gây ra sự kết tủa sắt hydroxit hoặc oxyhydroxit và/hoặc các phản ứng tạo gel, có thể dẫn đến sự hóa rắn hoàn toàn của dung dịch trong vài ngày hoặc vài tháng.

Xét về tầm quan trọng của vấn đề, nhiều chú ý được nhằm đến việc phát triển hợp chất oligosacarit sắt, trong đó thành phần oligosacarit có sự phân bố khối lượng phân tử thích hợp.

GB 1,076,219 mô tả phương pháp sản xuất phức chất chứa sắt, dextrin hoặc dextran khối lượng phân tử thấp và sorbitol để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh thiếu máu do thiếu sắt.

Patent Mỹ số US 4,927,756 mô tả quy trình sản xuất hợp chất dextran sắt, trong đó khối lượng phân tử của dextran nằm trong khoảng từ 2000 đến 4000.

WO 1999/48533 mô tả dextran sắt gồm các dextran có khối lượng phân tử trung bình khối nằm trong khoảng từ 700 đến 1400 và khối lượng phân tử trung bình số nằm trong khoảng từ 400 đến 1400 Dalton ở dạng kết hợp ổn định với sắt (III) oxyhydroxit. Phức chất sắt dextran đã bộc lộ dẫn đến sự giảm tỷ lệ gặp phải các tác dụng phụ quá mẫn.

WO 2003/087164 bộc lộ hợp chất dextrin sắt gồm các dextrin có khối lượng phân tử trung bình khối thấp hơn hoặc bằng 3000 Dalton và khối lượng phân tử trung bình số cao hơn hoặc bằng 400 Dalton ở dạng kết hợp ổn định với sắt (III) oxyhydroxit. Các hợp chất này cho thấy mức độ độc tính thấp.

Tuy nhiên, theo các phương pháp và hợp chất đã biết được nêu ở trên, vẫn cần cải thiện hơn nữa tính ổn định của hợp chất oligosacarit sắt hữu dụng để điều chế các hợp phần nhằm điều trị hoặc phòng ngừa bệnh thiếu máu do thiếu sắt, sao cho chúng có thể được bảo quản trong thời gian dài ở nhiệt độ môi trường mà không làm giảm đáng kể các tính chất quan trọng nhất của chúng.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất oligosacarit sắt có tính ổn định được tăng lên thích hợp để đưa vào các chế phẩm điều trị hoặc phòng ngừa bệnh

thiếu máu do thiếu sắt. Hợp chất này vẫn cần đáp ứng các tiêu chuẩn thông thường trong lĩnh vực, các tiêu chuẩn này là: 1) độ khả dụng của sắt cao để hấp phụ vào ruột mà không gây ra các vấn đề về tiêu hóa khi sử dụng qua đường miệng; 2) cung cấp sắt ở dạng được hấp phụ dễ dàng trong ruột; 3) độ khả dụng của sắt cao mà không gây nguy cơ độc tính do nồng độ Fe^{3+} cục bộ cao gây ra khi được sử dụng ngoài đường tiêu hóa; 4) nguy cơ gặp phản ứng quá mẫn tối thiểu; 5) nồng độ sắt cao, và 6) khả năng tạo thành dung dịch chứa lượng sắt cao, dung dịch này đáp ứng các yêu cầu cơ bản của dược phẩm, tức là có thể thực hiện việc tiệt trùng, tốt hơn là bằng cách tiệt trùng bằng nồi hấp, và còn phải ổn định trong quá trình bảo quản trong thời gian dài ở nhiệt độ môi trường.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Fig.1 thể hiện sơ đồ theo $t_{1/2}$ với hàm lượng đime của các sản phẩm oligosacarit sắt.

Mô tả chi tiết sáng chế

Để đạt được mục đích này, khía cạnh thứ nhất của sáng chế đề xuất hợp chất oligosacarit sắt, hợp chất này chứa oligosacarit được hydro hóa ở dạng kết hợp ổn định với sắt (III) oxyhydroxit, oligosacarit được hydro hóa này có khối lượng phân tử trung bình khối (weight average molarcular weight - Mw) thấp hơn 3000 Dalton, tốt hơn là khoảng 1000 Dalton, hàm lượng đime sacarit trong oligosacarit được hydro hóa nói trên là thấp hơn hoặc bằng 2,9% khối lượng, tính trên tổng khối lượng oligosacarit được hydro hóa.

Ví dụ, nguyên liệu khởi đầu để sản xuất oligosacarit được hydro hóa được sử dụng theo sáng chế có thể là dextran 1, mà thỏa mãn Dược điển châu Âu (European Pharmacopoeia) mục 01/2009:1506. Theo Dược điển châu Âu, nguyên liệu khởi đầu này, có các mô tả như sau: khối lượng phân tử trung bình khối (Mw): nằm trong khoảng từ 850 đến 1150 Dalton, phân đoạn có một hoặc hai đơn vị sacarit (tức là đime): thấp hơn 15%, và phân đoạn có nhiều hơn 9 đơn vị sacarit: thấp hơn 20% khối lượng. Thông thường, lượng đime sacarit trong dextran 1 là khoảng 8% khối lượng.

Bằng cách loại các phân tử nhỏ hơn bằng, ví dụ, phương pháp lọc màng, thu được lượng dime sacarit mong muốn là thấp hơn hoặc bằng 2,9% khối lượng.

Trong bản mô tả, thuật ngữ "khối lượng phân tử trung bình khối" và "khối lượng phân tử trung bình số" cần được tính là khối lượng phân tử tương ứng của oligosacarit ở thời điểm xảy ra sự tạo phức, tính trên tất cả các phân tử oligosacarit từ monome trở đi.

Bất ngờ là đã nhận thấy rằng lượng dime trong oligosacarit đi vào dạng kết hợp ổn định với sắt (III)-oxyhydroxit là yếu tố chính quyết định tính ổn định của hợp chất cuối, và tác dụng này được thể hiện theo cách phi tuyến tính mức cao. Thông thường, sắt (III)-oxyhydroxit là thành phần duy nhất được sử dụng trong chế phẩm sắt sacarit theo sáng chế. Tuy nhiên, đối với các ứng dụng nhất định, như các chất cản quang có đặc tính từ tính, mong muốn sử dụng hỗn hợp gồm sắt (II)-oxit và sắt (III)-oxyhydroxit. Hợp chất oligosacarit sắt theo sáng chế gồm các hợp chất được điều chế từ hỗn hợp này.

Theo sáng chế, để có được tính ổn định thỏa đáng, hàm lượng dime phải được giảm xuống thấp hơn hoặc bằng 2,9% khối lượng. Do đó, bằng cách kiểm soát lượng dime trong oligosacarit trước khi phản ứng với sắt, hợp chất oligosacarit sắt ổn định được tạo ra theo cách hiệu quả và kinh tế. Trong trường hợp là dextran hoặc dextrin, nghĩa là cả polyme glucoza chứa liên kết α 1,6 cũng như liên kết α 1,4, các dime quan tâm là isomaltoza (hai monome glucoza được nối bằng liên kết α 1,6) và maltoza (hai monome glucoza được nối bằng liên kết α 1,4).

Tốt hơn là, hàm lượng monome sacarit trong oligosacarit đã được hydro hóa thấp hơn hoặc bằng 0,5% khối lượng, tính trên tổng khối lượng oligosacarit được hydro hóa. Điều này có vai trò giảm thiểu nguy cơ gây tác dụng độc do sự giải phóng các ion sắt (III) tự do từ hợp chất monome và sắt, đặc biệt là khi có mặt trong các chế phẩm để sử dụng ngoài đường tiêu hóa. Trong các chế phẩm này, nồng độ tăng lên của monome saccarit tự do, như glucoza, về bản chất cũng có thể là không mong muốn.

Theo một phương án của sáng chế, oligosacarit được hydro hóa được sử dụng là dextran được hydro hóa có khối lượng phân tử trung bình khối (M_w) nằm trong

khoảng từ 500 đến 3000 Dalton, khối lượng phân tử trung bình số (number average number molecular weight - M_n) cao hơn 500 Dalton, trong đó 90% khối lượng dextran nói trên có khối lượng phân tử thấp hơn 3500 Dalton, và M_w của 10% khối lượng phân đoạn dextran có khối lượng phân tử cao nhất thấp hơn 4500 Dalton. Tốt hơn là, dextran được đưa qua các quá trình màng có giá trị giới hạn nằm trong khoảng từ 340 đến 800 Dalton. Theo cách này, đảm bảo được rằng tỷ lệ gặp phải tác dụng phụ không mong muốn được giảm thiểu.

Theo phương án thay thế, oligosacarit được hydro hóa là dextrin được hydro hóa có khối lượng phân tử trung bình số (M_n) cao hơn hoặc bằng 500 Dalton, trong đó 10% phân đoạn dextrin được hydro hóa có khối lượng phân tử cao nhất có khối lượng phân tử trung bình khối (M_w) thấp hơn 4500 Dalton, và 90% dextrin có khối lượng phân tử thấp hơn 3500 Dalton. Dextrin này có độc tính thấp và độ nhớt thích hợp cho phép xử lý dung dịch dextrin một cách dễ dàng và đáng tin cậy.

Tốt hơn là, hợp chất oligosacarit sắt theo sáng chế có trọng lượng phân tử biểu kiến (M_p) nằm trong khoảng từ 120 đến 180 kD. Tốt hơn là, trọng lượng phân tử biểu kiến (M_p) nằm trong khoảng từ 130 đến 160 kD.

Ngụ ý rằng trọng lượng phân tử biểu kiến này được xác định trên dung dịch nước đã khử trùng bằng nồi hấp được điều chế bằng cách hòa tan 400g bột oligosacarit được hydro hóa trong dung dịch ổn định với sắt (III) oxyhydroxit vào 1000ml nước, lượng sắt (Fe) của bột là 25% khối lượng. Dung dịch chứa hợp chất theo sáng chế được điều chế bằng phương pháp khác hoặc ở nồng độ khác có thể tạo ra trọng lượng phân tử biểu kiến lệch so với phương pháp này.

Trọng lượng phân tử biểu kiến được xác định bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký loại trừ kích thước. Các cột được tạo ra từ hạt silica chứa nhóm diol phân cực. Hiệu chuẩn được thực hiện bằng cách sử dụng dextran và sắt dextran làm chuẩn và 0,1% natri azit làm chất giải hấp.

Lượng sắt trong hợp chất oligosacarit sắt theo sáng chế có thể thay đổi theo mục đích sử dụng của chế phẩm cuối. Thông thường, lượng sắt trong hợp chất

oligosacarit sắt là thấp hơn hoặc bằng 50% khối lượng. Tốt hơn là, lượng oligosacarit sắt này cao hơn 10% khối lượng.

Theo một phương án, hàm lượng đime trong oligosacarit được hydro hóa thấp hơn hoặc bằng 2,5% khối lượng, hoặc thấp hơn hoặc bằng 2,3% khối lượng.

Không mong muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết cụ thể bất kỳ, được giả định là đime ở lượng nhỏ kết hợp với hạt keo chứa phức giữa oligosacarit và FeOOH . Khi hàm lượng đime vượt quá 2,9%, đime rõ ràng có tác dụng làm "chất hòa tan" của hạt keo, làm cho hợp chất gồm oligosacarit và FeOOH không ổn định và có thể bị gelatin hóa theo thời gian.

Theo một phương án theo sáng chế, hợp chất oligosacarit sắt là thành phần duy nhất hoặc một phần của bột khô, mà tốt hơn là có hàm lượng sắt nằm trong khoảng từ 10 đến 50% khối lượng. Theo cách khác, hợp chất oligosacarit sắt có thể được hòa tan hoặc phân tán trong chất lỏng chứa nước, tốt hơn là tạo ra lượng sắt trong dung dịch hoặc chất phân tán thu được là từ 1 đến 30% w/v. Khi được sử dụng làm chất lỏng để tiêm, chất lỏng chứa lượng lớn sắt tạo ra ưu điểm là chỉ cần tiêm lượng nhỏ chất lỏng cho đối tượng cần được điều trị, điều này rõ ràng là thuận lợi cho đối tượng cần được điều trị cũng như người thực hiện việc điều trị.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, sáng chế đề xuất chế phẩm, chế phẩm này chứa lượng hữu hiệu dược lý của hợp chất theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế, cũng như ít nhất một chất mang dược dụng. Chế phẩm này có thể được làm cho phù hợp để sử dụng ngoài đường tiêu hóa, đường miệng hoặc dạng sử dụng bất kỳ khác.

Dược phẩm chứa hợp chất oligosacarit sắt theo sáng chế có thể được bào chế bằng cách sử dụng các quy trình được biết rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Các ví dụ về chế phẩm để dùng qua đường miệng là viên nén, viên nang, xi rô, bột nhào và hỗn hợp.

Dược phẩm chứa hợp chất oligosacarit sắt theo sáng chế có thể được bào chế theo công thức với dưỡng chất hoặc dược chất bổ sung, như vitamin, tốt hơn là vitamin tan trong nước, vi dưỡng chất như vi lượng kim loại, ví dụ coban, đồng, kẽm hoặc

selen, chất kìm hãm vi khuẩn, hoặc chất kháng sinh như tylosin. Vitamin không tan trong nước có thể được nhũ hóa vào dung dịch nước chứa hợp chất oligosacarit sắt theo sáng chế bằng cách sử dụng chất nhũ hóa thích hợp.

Vẫn theo khía cạnh này của sáng chế, quy trình điều chế hợp chất oligosacarit sắt được đề xuất, quy trình này gồm các bước:

- (a) thủy phân polysacarit để làm giảm khối lượng phân tử của nó,
- (b) hydro hóa oligosacarit thu được để chuyển hóa nhóm chức aldehyt thành nhóm rượu,
- (c) phân đoạn oligosacarit đã được hydro hóa theo khối lượng phân tử, để phân đoạn đã được tinh chế có khối lượng phân tử trung bình khối thấp hơn hoặc bằng 3000 Dalton,
- (d) kết hợp oligosacarit được hydro hóa đã phân đoạn dưới dạng dung dịch nước với ít nhất một muối sắt (III) tan được trong nước,
- (e) bổ sung bazơ vào dung dịch nước thu được để tạo thành sắt (III) hydroxit, và
- (f) gia nhiệt dung dịch có tính bazơ thu được để chuyển sắt (III) hydroxit thành sắt (III) oxyhydroxit ở dạng kết hợp với oligosacarit nói trên;

trong đó bước (c) gồm quá trình tinh chế bằng một hoặc nhiều quá trình màng có giá trị giới hạn nằm trong khoảng từ 340 đến 800 Dalton, quá trình này được tiếp tục cho đến khi hàm lượng sacarit dime trong phân đoạn đã được tinh chế của oligosacarit được làm giảm xuống thấp hơn hoặc bằng 2,9% khối lượng, tính trên tổng khối lượng của oligosacarit được hydro hóa. Về nguyên tắc, việc tinh chế có thể được thực hiện theo cách khác, bằng cách sử dụng các quy trình phân đoạn oligosacarit khác thích hợp để phân đoạn thành khoảng hẹp hơn của các khối lượng phân tử, ví dụ, phương pháp sắc ký. Tuy nhiên, việc tinh chế bằng quá trình màng được ưu tiên. Trong trường hợp bất kỳ, kỹ thuật phân đoạn truyền thống dựa trên việc kết tủa không phải là kỹ thuật phân đoạn thích hợp đối với sáng chế, vì phân đoạn oligosacarit thu được sẽ quá phân tán.

Tốt hơn là, việc thủy phân ban đầu polysacarit được thực hiện dưới dạng quá trình thủy phân axit, sử dụng axit vô cơ mạnh như axit sulfuric, axit phosphoric hoặc axit clohydric.

Theo phương án được ưu tiên, quá trình hydro hóa oligosacarit thu được được thực hiện bằng cách bổ sung natri borohydrua trong dung dịch nước.

Tốt hơn là, hỗn hợp thu được của sắt (III) oxyhydroxit và oligosacarit được làm ổn định bằng cách bổ sung ít nhất một muối của axit hydroxy hữu cơ, tốt hơn là được chọn từ xitrat.

Tốt hơn là, quá trình tinh chế bằng một hoặc nhiều quá trình màng nói trên, có giá trị giới hạn nằm trong khoảng từ 340 đến 800 Dalton, được tiếp tục cho đến khi hàm lượng monome trong phân đoạn đã được tinh chế của oligosacarit được giảm xuống thấp hơn hoặc bằng 2,9% (w/w).

Thuật ngữ polysacarit được sử dụng trong sáng chế mô tả polyme bất kỳ chứa các đơn vị monome glucoza. Theo một phương án, polysacarit được sử dụng là dextran.

Dextran tốt hơn là được tinh chế trong bước (c) bằng một hoặc nhiều quá trình màng có giá trị giới hạn thích hợp để giữ cho dextran có khối lượng phân tử cao hơn 2700 Dalton.

Khi thêm bazơ trong bước (e) vào dung dịch nước thu được để tạo thành sắt (III) hydroxit, dung dịch nước này tốt hơn là được điều chỉnh đến độ pH lớn hơn 10.

Quá trình gia nhiệt trong bước (f) tốt hơn là được tiến hành ở nhiệt độ cao hơn 100°C cho đến khi dung dịch chuyển thành dung dịch keo có màu đen hoặc nâu sẫm, mà được lọc sau khi trung hòa, và được bổ sung một hoặc nhiều chất làm ổn định. Bộ lọc hữu dụng là bộ lọc 0,45µm. Trước khi bổ sung các chất làm ổn định nói trên, dung dịch cũng có thể được tinh chế và làm ổn định thêm sử dụng phương pháp lọc, gia nhiệt và quá trình màng.

Cuối cùng, theo phương án được ưu tiên, dung dịch bazơ thu được có thể được sấy khô để thu được hợp chất sắt-dextran dưới dạng bột ổn định. Theo cách khác, bước sấy khô có thể được bỏ qua, để chất lỏng để tiêm có thể được tạo ra từ dung dịch đã tinh chế mà không có bước sấy khô trung gian của nó. Bột này chứa lượng sắt (Fe) thích hợp trong hợp chất sắt-dextran là 50% khối lượng hoặc thấp hơn.

Theo phương án thay thế, polysacarit được sử dụng là tinh bột, hoặc dextrin. Các dextrin thường được tạo ra bằng cách khử polyme tinh bột sử dụng phương tiện khử polyme đã biết như axit, bazơ hoặc enzym. Tùy theo nguồn gốc của nó, tinh bột chứa lượng nhất định các liên kết α 1,6-glucosit được định vị ở các điểm nhánh của chuỗi polyglucoza. Do đó, dextrin cũng có thể chứa phân đoạn thấp tương tự của các liên kết α 1,6-glucosit. Bằng cách điều chỉnh điều kiện khử polyme tinh bột, có thể ưu tiên việc phá vỡ liên kết α 1,4-glucosit hoặc liên kết α 1,6-glucosit, để tỷ lệ giữa các kiểu liên kết này và giữa tinh bột ban đầu và dextrin đã được điều chế là khác nhau.

Một tính chất đặc trưng của tinh bột và dextrin là tính chất tạo gel của chúng. Ngược với dextran, tinh bột và các dextrin bậc cao tạo gel ngay ở nồng độ ôn hòa nhất, làm cho việc xử lý khó khăn hơn.

Khuyňh hướng tạo gel của tinh bột và dextrin được giảm nhẹ khi làm giảm khối lượng phân tử bằng quá trình thủy phân. Tuy nhiên, quá trình thủy phân không cần quá mạnh, vì các dextrin nhỏ, xem thêm ở trên, có thể làm tăng các vấn đề độc tính khi được kết hợp với sắt trong phức kết hợp. Tốt hơn là, tinh bột được thủy phân cho đến khi nó không tạo thành phức có màu mạnh với iot. Dung dịch tinh bột được thủy phân tới mức độ này chứa lượng lớn dextrin ở phạm vi kích thước phân tử mong muốn và có độ nhớt đủ thấp để cho phép việc xử lý dễ dàng và chính xác. Để thủy phân tinh bột, axit clohydric là axit được ưu tiên.

Trước khi được kết hợp với sắt, khả năng khử của dextrin được giảm bớt. Điều này có thể được thực hiện bằng cách hydro hóa nhóm aldehyt cuối của dextrin thành rượu. Quá trình khử này có thể được thực hiện sử dụng các quy trình đã biết. Phương pháp hydro hóa sử dụng natri borohydrua được ưu tiên. Sau khi hydro hóa, tác dụng khử của dextrin cần phải thấp hơn 3,0% khi được xác định bởi phương pháp oxi hóa đồng.

Theo phương án được ưu tiên, dextrin ở bước (c) được tinh chế để thu được khối lượng phân tử trung bình số (M_n) cao hơn hoặc bằng 500 Dalton, trong đó 10% phân đoạn dextrin được hydro hóa có khối lượng phân tử cao nhất có khối lượng phân tử trung bình khối (M_w) thấp hơn 4500 Dalton, và 90% dextrin này có khối lượng phân tử thấp hơn 3500 Dalton.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên, 10% phân đoạn dextrin có khối lượng phân tử cao nhất có khối lượng phân tử trung bình thấp hơn 4000 Da, 90% dextrin có khối lượng phân tử thấp hơn 3000 Dalton, và 10% phân đoạn có khối lượng phân tử thấp nhất có khối lượng phân tử trung bình khối là 800 Dalton hoặc cao hơn. Dextrin có sự phân bố khối lượng phân tử như vậy thể hiện độ nhớt thích hợp và tạo ra các phức kết hợp ổn định và an toàn với sắt.

Trong bước (d), dextrin đã được tinh chế và hydro hóa dưới dạng dung dịch nước được kết hợp với ít nhất một muối sắt (III) tan được trong nước, ví dụ được ưu tiên là sắt (III) clorua.

Trong bước (e), bazơ được bổ sung vào dung dịch thu được để tạo thành sắt (III) hydroxit, tốt hơn là để thu được độ pH lớn hơn 8,5.

Dung dịch bazơ thu được được gia nhiệt trong bước (f) để biến đổi sắt (III) hydroxit thành sắt (III) oxyhydroxit kết hợp với dextrin và tốt hơn là việc gia nhiệt được tiến hành ở nhiệt độ cao hơn 85°C cho đến khi dung dịch chuyển thành dung dịch keo màu đen hoặc màu nâu sẫm, mà được lọc sau khi trung hòa, và bổ sung một hoặc nhiều chất làm ổn định. Trước khi bổ sung chất làm ổn định này, dung dịch cũng có thể được tinh chế và làm ổn định thêm bằng cách sử dụng phương pháp lọc, gia nhiệt và quá trình màng.

Cuối cùng, dung dịch bazơ thu được có thể, theo phương án được ưu tiên, được sấy khô để thu được hợp chất sắt-dextrin dưới dạng bột ổn định. Theo cách khác, quá trình sấy khô có thể được bỏ qua, để chất lỏng để tiêm có thể được tạo ra từ dung dịch đã tinh chế mà không cần bước sấy khô trung gian của nó.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, việc sử dụng hợp chất theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế được đề xuất để sản xuất chế phẩm trị liệu dùng được ngoài đường tiêu hóa hoặc qua đường miệng để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh thiếu máu do thiếu sắt ở các đối tượng là động vật hoặc người.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, oligosacarit được hydro hóa được đề xuất, có khối lượng phân tử trung bình khối (Mw) thấp hơn 3000 Dalton và hàm lượng đime sacarit thấp hơn hoặc bằng 2,9% khối lượng, và tốt hơn là hàm lượng monome thấp hơn hoặc bằng 0,5% khối lượng. Oligosacarit này là sản phẩm trung gian trong quá trình sản xuất hợp chất oligosacarit sắt theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất quy trình điều chế oligosacarit được hydro hóa trung gian theo khía cạnh trước của sáng chế, quy trình này gồm bước:

- (a) thủy phân polysacarit để làm giảm khối lượng phân tử của nó,
- (b) hydro hóa oligosacarit thu được để chuyển hóa nhóm chức aldehyt thành nhóm rượu, và
- (c) phân đoạn oligosacarit được hydro hóa theo khối lượng phân tử, để phân đoạn được tinh chế có khối lượng phân tử trung bình khối thấp hơn hoặc bằng 3000 Dalton, trong đó, bước (c) gồm quy trình tinh chế bởi một hoặc nhiều quá trình màng có giá trị giới hạn nằm trong khoảng từ 340 đến 800 Dalton, quy trình này được tiếp tục cho đến khi hàm lượng đime sacarit trong phân đoạn được tinh chế của oligosacarit được giảm xuống thấp hơn hoặc bằng 2,9% khối lượng, tính trên tổng khối lượng của oligosacarit được hydro hóa. Tốt hơn là, quá trình tinh chế này được tiếp tục cho đến khi hàm lượng monome trong phân đoạn được tinh chế của oligosacarit được giảm xuống thấp hơn hoặc bằng 0,5% khối lượng.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, sáng chế đề xuất quy trình sản xuất chất lỏng để tiêm chứa hợp chất theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế, trong quy trình này, hợp chất oligosacarit sắt ở dạng bột khô được hòa tan trong môi trường nước, điều chỉnh độ pH, nếu cần, chất làm ổn định tùy ý được bổ sung, và chất lỏng được khử

trùng bằng cách lọc, trước khi nó được đổ đầy vào ămpun hoặc lọ, hoặc bằng cách xử lý khử trùng bằng nồi hấp sau khi đổ đầy vào ămpun hoặc lọ.

Theo cách khác, chất lỏng chứa hợp chất nói trên được tinh chế, được điều chỉnh hàm lượng sắt và độ pH, được làm ổn định và khử trùng bằng cách lọc trước khi được đổ đầy vào ămpun hoặc lọ hoặc bằng cách xử lý khử trùng bằng nồi hấp sau khi đổ đầy vào ămpun hoặc lọ.

Hợp chất oligosacarit sắt theo sáng chế có khả năng tan mạnh trong nước, nhờ đó có thể điều chế chất lỏng để tiêm chứa lượng sắt cao. Theo một phương án, sáng chế đề xuất chất lỏng để tiêm được làm cho phù hợp để sử dụng ở người chứa từ 1 đến 20% (w/v) sắt. Phương án khác theo sáng chế đề xuất chất lỏng để tiêm được làm phù hợp để sử dụng ở động vật chứa từ 10 đến 30% (w/v) sắt.

Dung dịch chứa hợp chất oligosacarit sắt theo sáng chế có thể được khử trùng bằng cách khử trùng bằng nồi hấp mà không làm thay đổi về cơ bản tính chất vật lý của dung dịch. Do đó, dung dịch có thể được khử trùng bằng nồi hấp mà không làm thay đổi đáng kể khối lượng phân tử của phức chất hoặc độ nhớt của dung dịch.

Dung dịch nước của hợp chất oligosacarit sắt có thể được bảo quản sử dụng kỹ thuật bảo quản đã biết bất kỳ như khử trùng bằng nồi hấp, lọc qua bộ lọc từ 0,2 đến 0,5 micron trong các điều kiện vô trùng hoặc bổ sung chất bảo quản. Ví dụ, có thể đề cập đến chất bảo quản là phenol 0,5% .

Tuy nhiên, khử trùng bằng nồi hấp là phương pháp được ưu tiên để bảo quản dung dịch nước của hợp chất theo sáng chế. Được đặc biệt ưu tiên là thực hiện khử trùng bằng nồi hấp ở nhiệt độ từ 121 đến 135°C trong khoảng thời gian từ 5 đến 40 phút.

Dung dịch nước của hợp chất oligosacarit sắt theo sáng chế có tính ổn định rất tốt và không xảy ra khả năng giảm giá trị khi bảo quản như bởi việc tạo gel hoặc kết tủa.

Sáng chế được minh họa sâu hơn bằng các ví dụ không nhằm giới hạn sau đây.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Thủy phân và hydro hóa dextran

Lượng dextran đã hydro hóa sơ bộ được gom dưới dạng chất thấm qua từ màng có giá trị giới hạn <5000 Dalton được hydro hóa thêm ở độ pH = 1,5 ở nhiệt độ 95°C.

Quá trình thủy phân được giám sát bằng cách sử dụng sắc ký thẩm thấu gel (gel permeation chromatography - GPC) và kết thúc bằng cách làm lạnh, khi khối lượng phân tử của chất được thủy phân được ước lượng để nhận được giá trị mong muốn, tức là, khối lượng phân tử trung bình khối nằm trong khoảng từ 700 đến 1400 Dalton.

Trong quá trình thủy phân, dextran khối lượng phân tử thấp được tạo ra, nhưng cả glucoza và iso-maltoza cũng được tạo ra. Từ quá trình thủy phân, hàm lượng disacarit là từ 7 đến 8% khối lượng.

Sau quá trình làm lạnh và trung hòa, lượng monome và đime được làm giảm bởi các quá trình màng có giá trị giới hạn nằm trong khoảng từ 340 đến 800 Dalton. Nồng độ của monosacarit và disacarit trong dung dịch được giám sát bằng sắc ký thẩm thấu gel, và việc phân đoạn được tiếp tục cho đến khi thu được nồng độ đime là thấp hơn hoặc bằng 2,9% khối lượng và nồng độ monome là thấp hơn hoặc bằng 0,5% khối lượng.

Sau đó, hàm lượng dextran được xác định bằng độ quay quang học và lượng đường khử được xác định bằng cách sử dụng chất phản ứng Somogyi. Để giảm khả năng khử xuống dưới 3%, natri borohyđrua được bổ sung vào dung dịch ở độ pH bazơ. Tỷ lệ natri borohyđrua:dextran đã phân đoạn được áp dụng là 1:34,7.

Dung dịch được trung hòa đến độ pH <7,0 và sau đó được khử ion. Khối lượng phân tử trung bình và sự phân bố khối lượng phân tử được xác định bằng phương pháp sắc ký. Phương pháp sắc ký cho thấy rằng các điều kiện mong muốn, tức là, 90% khối lượng dextran có khối lượng phân tử thấp hơn 2700 Dalton và khối lượng phân tử trung bình khối (Mw) của 10% khối lượng phân đoạn dextran có khối lượng phân tử cao nhất thấp hơn 3200 Dalton, được thỏa mãn. Hiệu suất cuối của dextran sau khi khử ion là khoảng 50% so với lượng dextran được thủy phân sơ bộ.

Tổng hợp sắt-dextran

120kg dextran như được tạo ra ở trên được trộn dưới dạng dung dịch 18% với 150kg FeCl_3 , 6 H_2O . Bổ sung 93kg Na_2CO_3 ở dạng dung dịch nước bão hòa vào hỗn hợp được khuấy, sau đó tăng độ pH lên 10,5 bằng cách sử dụng 24 lít dung dịch nước NaOH đậm đặc (27% (w/v)).

Hỗn hợp thu được như trên được gia nhiệt đến nhiệt độ cao hơn 100°C cho đến khi nó chuyển thành dung dịch keo màu đen hoặc màu nâu sẫm. Sau khi làm lạnh, dung dịch được trung hòa sử dụng 12 lít axit clohydric đặc để thu được độ pH là 5,8. Sau khi lọc, dung dịch được tinh chế sử dụng các quá trình màng cho đến khi hàm lượng clorua trong dung dịch thấp hơn 0,55% được tính dựa trên cơ sở dung dịch chứa 5% (w/v) sắt.

Nếu hàm lượng clorua của dung dịch thấp hơn mong muốn để thu được dung dịch đẳng trương, bổ sung natri clorua và độ pH được điều chỉnh lần cuối đến 5,6, và dung dịch được lọc qua bộ lọc màng $0,45\mu\text{m}$ (hoặc theo cách khác là $0,2\mu\text{m}$).

Dung dịch được sấy phun và bột sắt-dextran là sẵn sàng để đưa ra thị trường hoặc để xử lý tiếp.

Ngoài việc sấy phun, dung dịch có thể được sử dụng để sản xuất trực tiếp chất lỏng để tiêm có hàm lượng sắt là, ví dụ 10% (w/v), như được mô tả ở trên.

Khi sử dụng bột sắt-dextran để tạo ra chất lỏng để tiêm hoặc truyền, bột được tái hòa tan trong môi trường nước, độ pH được kiểm tra và, nếu cần, được điều chỉnh, và dung dịch được đổ đầy vào ampun hoặc lọ sau khi được khử trùng bằng lọc. Theo cách khác, việc khử trùng có thể thực hiện bằng cách khử trùng bằng nồi hấp sau khi đổ đầy vào ampun hoặc lọ.

Phân tích tính ổn định của hợp chất oligosacarit sắt tương ứng với hàm lượng dime của chúng

Một loạt các hợp chất oligosacarit sắt có hàm lượng đisacarit khác nhau được phân tích về tốc độ thủy phân và trọng lượng phân tử biểu kiến của chúng, cả hai thông số này là chỉ thị về chất lượng của hợp chất tương ứng.

Tốc độ thủy phân Fe^{3+} từ hợp chất FeOOH và oligosacarit trong dung dịch axit (HCl 0,24M; NaCl 0,9%) được giả định là tương quan với tốc độ giải phóng sắt về mặt sinh lý. Do đó, tốc độ thủy phân như được biểu diễn bởi thời gian bán hủy ($t_{1/2}$) là thông số quan trọng của hợp chất được kiểm tra.

Việc thủy phân Fe^{3+} được xác định bằng độ hấp thụ quang ở bước sóng 287,3nm.

Ngoài ra, được thấy là độ ổn định nhiệt của oligosacarit sắt là một hàm của trọng lượng phân tử biểu kiến (M_p). Do đó, nếu khối lượng phân tử biểu kiến vượt xa giá trị 160000 Dalton khi bảo quản ở nhiệt độ tăng trong ba tháng, thì hợp chất này, dưới dạng dung dịch thử nghiệm, không ổn định đến mức độ không thỏa mãn.

Kết quả được thể hiện trong Bảng 1.

Bảng 1

Hợp chất oligosacarit sắt số	Lượng đime trong oligosacarit	$T_{1/2}$ /giờ	M_p /Dalton	Đánh giá sau khi giữ ở nhiệt độ tăng trong 3 tháng
1	0,5%	25,5	133490	ổn định
2	0,75%	21,7	149532	ổn định
3	0,75%	22,5	146353	ổn định
4	1,6%	21,6	138053	ổn định
6	1,6%	18,3	145250	ổn định
7	2,0%	20,9	150983	ổn định
8	2,0%	20,3	142664	ổn định
9	3,0%	12,1	152516	Không ổn định
10	5,0%	12,2	185433	Không ổn định

11	8,0%	9,7	215143	Không ổn định
----	------	-----	--------	---------------

Như được thấy từ Bảng 1, trọng lượng phân tử biểu kiến nằm trong phạm vi mong đợi, tức là trong khoảng từ 130kD đến 160kD, khi lượng đime trong oligosacarit thấp hơn 3%. Tương tự với tốc độ thủy phân như được biểu diễn dưới dạng thời gian bán hủy. Thời gian bán hủy ($t_{1/2}$) được xác định là thời gian mà tại đó độ hấp thụ có giá trị bằng một nửa so với độ hấp thụ ở $t=0$.

Kết quả chỉ ra ở Bảng 1 ở trên có thể được sắp thành hai nhóm. Kết quả được vẽ thành đồ thị của $t_{1/2}$ với hàm lượng đime như trên Fig.1. Hai đường thẳng khớp vào hai nhóm chỉ ra sự phân chia tại hàm lượng đime là 3,5% khối lượng và $t_{1/2}$ là 12,6 giờ.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất oligosacarit sắt chứa oligosacarit được hydro hóa ở dạng kết hợp ổn định với sắt (III) oxyhydroxit, oligosacarit được hydro hóa này có khối lượng phân tử trung bình khối (weight average molecular weight - M_w) nằm trong khoảng từ 500 đến 3000 Dalton, trong đó hàm lượng đime sacarit trong oligosacarit được hydro hóa này là thấp hơn hoặc bằng 2,9% khối lượng, tính trên tổng khối lượng của oligosacarit được hydro hóa,

trong đó oligosacarit được hydro hóa này là dextran được hydro hóa có khối lượng phân tử trung bình số (number average molecular weight – M_n) cao hơn 500 Dalton, 90% khối lượng dextran này có khối lượng phân tử thấp hơn 3500 Dalton, và M_w của 10% khối lượng phân đoạn dextran có khối lượng phân tử cao nhất là thấp hơn 4500 Dalton.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hàm lượng monome sacarit trong oligosacarit được hydro hóa thấp hơn hoặc bằng 0,5% khối lượng, tính trên tổng khối lượng của oligosacarit được hydro hóa.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó khối lượng phân tử trung bình khối (M_w) thấp hơn hoặc bằng 1600 Dalton và khối lượng phân tử trung bình số (M_n) thấp hơn hoặc bằng 1600 Dalton.

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó trọng lượng phân tử biểu kiến (apparent molecular weight – M_p) của hợp chất này nằm trong khoảng từ 120000 đến 180000 Dalton, giá trị này được xác định trên dung dịch nước được khử trùng bằng nồi hấp được điều chế bằng cách hòa tan 400g bột oligosacarit được hydro hóa trong dung dịch ổn định với sắt (III) oxyhydroxit trong 1000ml nước, lượng sắt (Fe) của bột là 25% khối lượng.

5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó lượng sắt (Fe) trong hợp chất oligosacarit sắt là thấp hơn hoặc bằng 50% khối lượng.

6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hàm lượng đime sacarit trong oligosacarit được hydro hóa thấp hơn hoặc bằng 2,5% khối lượng, tính trên tổng khối lượng của oligosacarit được hydro hóa.

7. Hợp chất theo điểm 6, trong đó hàm lượng đime sacarit trong oligosacarit được hydro hóa thấp hơn hoặc bằng 2,3% khối lượng, tính trên tổng khối lượng của oligosacarit được hydro hóa.

8. Chế phẩm oligosacarit sắt chứa:

lượng hữu hiệu về mặt dược lý của hợp chất oligosacarit sắt theo điểm 1, và ít nhất một chất mang dược dụng.

9. Quy trình điều chế hợp chất oligosacarit sắt, quy trình này gồm các bước:

- (a) thủy phân polysacarit để làm giảm khối lượng phân tử của nó,
- (b) hydro hóa oligosacarit thu được để chuyển hóa nhóm chức aldehyt thành nhóm rượu,
- (c) phân đoạn oligosacarit đã được hydro hóa theo khối lượng phân tử, để phân đoạn đã được tinh chế có khối lượng phân tử trung bình khối thấp hơn hoặc bằng 3000 Dalton,
- (d) kết hợp oligosacarit được hydro hóa đã được phân đoạn dưới dạng dung dịch nước với ít nhất một muối sắt (III) tan được trong nước,
- (e) bổ sung bazơ vào dung dịch nước thu được để tạo thành sắt (III) hydroxit, và
- (f) gia nhiệt dung dịch bazơ thu được để chuyển sắt (III) hydroxit thành sắt (III) oxyhydroxit ở dạng kết hợp với oligosacarit nói trên;

trong đó bước (c) gồm quá trình tinh chế bởi một hoặc nhiều quá trình màng có giá trị giới hạn nằm trong khoảng từ 340 đến 800 Dalton, quy trình này được tiếp tục cho đến khi hàm lượng đime sacarit trong phân đoạn đã tinh chế của oligosacarit được giảm xuống thấp hơn hoặc bằng 2,9% khối lượng, tính trên tổng khối lượng của oligosacarit được hydro hóa, và

trong đó oligosacarit được hydro hóa là oligosacarit dextran được hydro hóa có khối lượng phân tử trung bình số (Mn) cao hơn 500 Dalton, 90% khối lượng dextran nói

trên có khối lượng phân tử thấp hơn 3500 Dalton, và Mw của 10% khối lượng phân đoạn dextran có khối lượng phân tử cao nhất là thấp hơn 4500 Dalton.

10. Quy trình theo điểm 9, trong đó việc tinh chế được tiếp tục cho đến khi hàm lượng monome sacarit trong phân đoạn oligosacarit đã tinh chế được giảm xuống thấp hơn hoặc bằng 0,5% khối lượng, tính trên tổng khối lượng của oligosacarit được hydro hóa.

11. Quy trình theo điểm 9, trong đó dextran trong bước (c) được tinh chế bằng một hoặc nhiều quá trình màng có giá trị giới hạn thích hợp để giữ lại các dextran có khối lượng phân tử cao hơn 2700 Dalton.

12. Quy trình theo điểm 9, trong đó trong bước (e), dung dịch thu được được điều chỉnh đến độ pH lớn hơn 10 bằng cách bổ sung bazơ nói trên.

13. Quy trình theo điểm 9, trong đó trong bước (f), việc gia nhiệt được tiến hành ở nhiệt độ cao hơn 100⁰C cho đến khi dung dịch chuyển thành dung dịch keo màu đen hoặc màu nâu sẫm, mà sau khi trung hòa sẽ được lọc qua bộ lọc, sau đó bổ sung một hoặc nhiều chất làm ổn định.

14. Quy trình theo điểm 9, trong đó dung dịch thu được được sấy khô để thu được hợp chất sắt dextran dưới dạng bột ổn định.

15. Quy trình theo điểm 14, trong đó lượng sắt (Fe) trong hợp chất sắt dextran thấp hơn hoặc bằng 50% khối lượng.

16. Quy trình theo điểm 9, trong đó quá trình hydro hóa trong bước (b) được thực hiện sử dụng natri borohyđrua trong dung dịch nước.

17. Quy trình theo điểm 9, trong đó quá trình làm ổn định sau bước (f) được thực hiện bằng cách thêm vào ít nhất một muối của axit hydroxy hữu cơ.

18. Quy trình theo điểm 17, trong đó ít nhất một muối của axit hydroxy hữu cơ được chọn từ xitrat.

19. Quy trình sản xuất chất lỏng để tiêm chứa hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất dưới dạng bột khô được hòa tan trong môi trường nước; điều chỉnh độ pH, nếu cần; tùy ý, bổ sung chất làm ổn định; và chất lỏng này được khử trùng bằng cách lọc trước khi được đổ đầy vào các ămpun hoặc lọ, hoặc bằng cách xử lý khử trùng bằng nồi hấp sau khi được đổ đầy vào các ămpun hoặc lọ này.

20. Quy trình sản xuất chất lỏng để tiêm chứa hợp chất theo điểm 1, trong đó chất lỏng chứa hợp chất này được tinh chế, được điều chỉnh hàm lượng sắt và độ pH, được làm ổn định và khử trùng bằng cách lọc trước khi được đổ đầy vào các ămpun hoặc lọ, hoặc bằng cách xử lý khử trùng bằng nồi hấp sau khi được đổ đầy vào các ămpun hoặc lọ này.

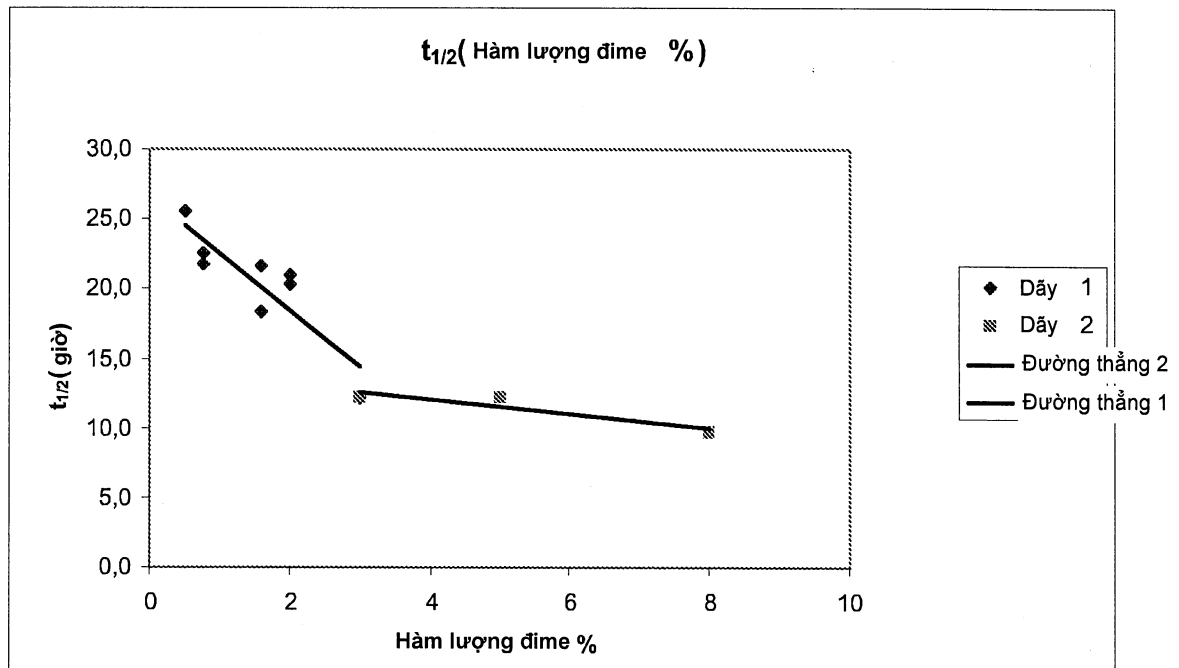


Fig. 1