

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
6. Mai 2004 (06.05.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/037865 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: C08B 31/18, (74) Anwalt: GILLE HRABAL STRUCK NEIDLEIN
30/18, A61K 33/26, 47/48, 31/295 PROP ROOS; Brucknerstr. 20, 40593 Düsseldorf (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/011596 (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD,
GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (22) Internationales Anmeldedatum:
20. Oktober 2003 (20.10.2003)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
102 49 552.1 23. Oktober 2002 (23.10.2002) DE
- (71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US*): VIFOR (INTERNATIONAL) AG [CH/CH];
Rechenstrasse 37, CH-9001 St. Gallen (CH).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): GEISSER, Peter
[CH/CH]; Marweesstrasse 8, CH-9014 St. Gallen (CH).
PHILIPP, Erik [CH/CH]; Grüentalstr. 8, CH-9303 Wit-
tenbach (CH).
- (84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: WATER-SOLUBLE IRON-CARBOHYDRATE COMPLEXES, PRODUCTION THEREOF, AND MEDICAMENTS
CONTAINING SAID COMPLEXES

(54) Bezeichnung: WASSERLÖSLICHE EISEN-KOHLLENHYDRAT-KOMPLEXE, DEREN HERSTELLUNG UND DIESE
ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL

(57) Abstract: Disclosed is a water-soluble iron-carbohydrate complex obtained from an aqueous iron(III)-salt solution and an
aqueous solution of the product obtained by oxidizing one or several maltodextrins with an aqueous hypochlorite solution at an
alkaline pH value. The dextrose equivalent of the maltodextrin ranges from 5 to 20 if a single maltodextrin is used while the dextrose
equivalent of the mixture of several maltodextrins ranges from 5 to 20 and the dextrose equivalent of each individual maltodextrin
contained in the mixture ranges from 2 to 40 if a mixture of several maltodextrins is used. Also disclosed are a method for the
production of said complex and medicaments for the treatment and prophylaxis of iron deficiencies.

(57) Zusammenfassung: Wasserlöslicher Eisen-Kohlenhydrat-Komplex, erhältlich aus einer wässrigen Eisen(III)-Salzlösung und
einer wässrigen Lösung des Produktes der Oxidation von einem oder mehreren Maltodextrinen mit einer wässrigen Hypochloritlö-
sung bei alkalischem pH-Wert, wobei beim Einsatz von einem Maltodextrin dessen Dextrose-Äquivalent bei 5 bis 20 und beim Einsatz
eines Gemisches aus mehreren Maltodextrinen das Dextrose-Äquivalent des Gemisches bei 5 bis 20 und das Dextrose-Äquivalent
jedes am Gemisch beteiligten einzelnen Maltodextrins bei 2 bis 40 liegt, Verfahren zu dessen Herstellung und Arzneimittel zur Be-
handlung und Prophylaxe von Eisenmangelzuständen.

WO 2004/037865 A1

5 Wasserlösliche Eisen-Kohlenhydrat-Komplexe, deren Herstellung und diese enthaltende Arzneimittel

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind wasserlösliche Eisen-Kohlenhydrat-Komplexe, die zur Therapie von Eisenmangelanämien geeignet sind, sowie deren Herstellung, diese enthaltende Arzneimittel
10 und deren Verwendung bei der Prophylaxe oder Therapie von Eisenmangelanämien. Die Arzneimittel sind insbesondere zur parenteralen Anwendung geeignet.

Durch Eisenmangel bedingte Anämien können durch Verabreichung von
15 eisenhaltigen Arzneimitteln therapiert oder prophylaktisch behandelt werden. Hierzu ist der Einsatz von Eisen-Kohlenhydrat-Komplexen bekannt. Ein in der Praxis häufig erfolgreich angewandtes Präparat basiert auf einem wasserlöslichen Eisen(III)-Hydroxid-Saccharose-Komplex (Danielson, Salmonson, Derendorf, Geisser, Drug Res., Vol. 46 : 615 – 621, 1996). Im
20 Stand der Technik werden zur parenteralen Verabreichung auch Eisen-Dextran-Komplexe sowie Komplexe auf der Basis schwer zugänglicher Pullulane (WO 02/46241), die unter Druck bei hohen Temperaturen und unter Einbeziehung von Hydrierschritten hergestellt werden müssen, beschrieben. Weitere Eisen-Kohlenhydrat-Komplexe sind zur oralen
25 Verabreichung geläufig.

Die vorliegende Erfindung hat sich die Aufgabe gestellt, ein bevorzugt parenteral verabreichbares Eisenpräparat zur Verfügung zu stellen, das sich vergleichsweise einfach sterilisieren lässt; die bisherigen auf
30 Saccharose bzw. Dextran basierenden parenteral verabreichbaren Präparate waren nämlich nur bei Temperaturen bis zu 100°C stabil, wodurch die Sterilisation erschwert wurde. Darüber hinaus soll das erfindungsgemäß bereitzustellende Präparat eine verringerte Toxizität aufweisen und die gefährlichen durch Dextran induzierbaren
35 anaphylaktischen Schocks vermeiden. Auch soll das bereitzustellende

Präparat eine hohe Komplexstabilität aufweisen, so dass eine hohe Applikationsdosis bzw. eine hohe Applikationsgeschwindigkeit ermöglicht werden. Auch soll das Eisenpräparat aus einfach erhältlichen Ausgangsprodukten ohne besonderen Aufwand herstellbar sein.

5

Es hat sich gezeigt, dass diese Aufgabe gelöst wird, durch Eisen(III)-Kohlenhydrat-Komplexe auf der Basis der Oxidationsprodukte von Maltodextrinen. Einen Gegenstand der Erfindung bilden daher wasserlösliche Eisen-Kohlenhydrat-Komplexe, die erhältlich sind aus einer wässrigen Eisen(III)-Salzlösung und einer wässrigen Lösung des Produktes der Oxidation von einem oder mehreren Maltodextrinen mit einer wässrigen Hypochloritlösung bei einem alkalischen pH-Wert von z.B. 8 bis 12, wobei beim Einsatz von einem Maltodextrin dessen Dextrose-Äquivalent bei 5 bis 20 und beim Einsatz eines Gemisches aus mehreren Maltodextrinen das Dextrose-Äquivalent des Gemisches bei 5 bis 20 und das Dextrose-Äquivalent der am Gemisch beteiligten einzelnen Maltodextrine bei 2 bis 40 liegt.

Einen weiteren Gegenstand der Erfindung bildet ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Eisen-Kohlenhydrat-Komplexe, bei dem man ein oder mehrere Maltodextrine in wässriger Lösung bei einem alkalischen pH-Wert von z.B. 8 bis 12 mit einer wässrigen Hypochloritlösung oxidiert und die erhaltene Lösung mit der wässrigen Lösung eines Eisen(III)-Salzes umsetzt, wobei beim Einsatz von einem Maltodextrin dessen Dextrose-Äquivalent bei 5 bis 20 und beim Einsatz eines Gemisches aus mehreren Maltodextrinen das Dextrose-Äquivalent des Gemisches bei 5 bis 20 und das Dextrose-Äquivalent der am Gemisch beteiligten einzelnen Maltodextrine bei 2 bis 40 liegt.

Die verwendbaren Maltodextrine sind leicht zugängliche Ausgangsprodukte, die im Handel erhältlich sind.

Zur Herstellung der Liganden der erfindungsgemäßen Komplexe werden die Maltodextrine in wässriger Lösung mit Hypochloritlösung oxidiert.

35

Geeignet sind beispielsweise Lösungen von Alkalihypochloriten, wie Natriumhypochloritlösung. Es können handelsübliche Lösungen eingesetzt werden. Die Konzentrationen der Hypochlorit-Lösungen liegen beispielsweise bei mindestens 13 Gew.-%, bevorzugt in der
5 Größenordnung von 13 bis 16 Gew.-% jeweils berechnet als aktives Chlor. Die Lösungen werden bevorzugt in einer derartigen Menge eingesetzt, dass etwa 80 bis 100 %, bevorzugt etwa 90 % einer Aldehydgruppe pro Maltodextrinmolekül oxidiert werden. Auf diese Weise wird das durch die Glucoseanteile der Maltodextrinmoleküle bedingte
10 Reduktionsvermögen auf etwa 20 % oder darunter, bevorzugt 10 % oder darunter verringert.

Die Oxidation erfolgt in alkalischer Lösung, beispielsweise bei pH-Werten von 8 bis 12, z.B. 9 bis 11. Zur Oxidation kann beispielsweise bei
15 Temperaturen in der Größenordnung von 15 bis 40°C, bevorzugt 25 bis 35°C gearbeitet werden. Die Reaktionszeiten liegen beispielsweise in der Größenordnung von 10 Minuten bis 4 Stunden, z.B. 1 bis 1,5 Stunden.

Durch die beschriebene Verfahrensweise wird der Grad der
20 Depolymerisation der eingesetzten Maltodextrine auf einem Minimum gehalten. Ohne eine bindende Theorie abzugeben, wird angenommen, dass die Oxidation vorwiegend an der endständigen Aldehydgruppe (bzw. Acetal- oder Halbacetalgruppe) der Maltodextrinmoleküle erfolgt.

25 Es ist auch möglich, die Oxidationsreaktion der Maltodextrine zu katalysieren. Geeignet hierzu ist der Zusatz von Bromidionen, z.B. in der Form von Alkalibromiden, beispielsweise Natriumbromid. Die zugesetzte Menge an Bromid ist nicht kritisch. Sie wird möglichst gering gehalten, um ein möglichst leicht zu reinigendes Endprodukt (Fe-Komplex) zu
30 erhalten. Es genügen katalytische Mengen. Wie erwähnt, ist der Zusatz von Bromid zwar möglich, aber nicht erforderlich.

Darüber hinaus ist es beispielsweise auch möglich, das bekannte ternäre Oxidationssystem Hypochlorit/Alkalibromid/2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-
35 oxyl (TEMPO) zur Oxidation der Maltodextrine zu verwenden. Die

Verfahrensweise Maltodextrine unter Katalyse von Alkalibromiden bzw. mit dem ternären TEMPO-System zu oxidieren, wird beispielsweise von Thaburet et al. in Carbohydrate Research 330 (2001) 21 – 29 beschrieben; die dort beschriebene Verfahrensweise ist erfindungsgemäß
5 anwendbar.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Komplexe werden die erhaltenen oxidierten Maltodextrine in wässriger Lösung mit einem Eisen(III)-Salz umgesetzt. Hierzu können die oxidierten Maltodextrine isoliert und erneut gelöst werden; die erhaltenen wässrigen Lösungen der oxidierten
10 Maltodextrine können jedoch auch direkt zur Weiterverarbeitung mit wässrigen Eisen(III)-Lösungen verwendet werden.

Als Eisen(III)-Salze können wasserlösliche Salze anorganischer oder organischer Säuren oder Mischungen davon verwendet werden, wie
15 Halogenide, z.B. Chlorid und Bromid, oder Sulfate. Bevorzugt werden physiologisch unbedenkliche Salze verwendet. Besonders bevorzugt wird eine wässrige Lösung von Eisen(III)-Chlorid verwendet.

Es hat sich gezeigt, dass sich die Anwesenheit von Chloridionen günstig
20 auf die Komplexbildung auswirkt. Letztere können beispielsweise in der Form von wasserlöslichen Chloriden, wie Alkalimetallchloriden, z.B. Natriumchlorid, Kaliumchlorid oder Ammoniumchlorid, zugesetzt werden. Bevorzugt wird, wie erwähnt, das Eisen(III) in der Form des Chlorids eingesetzt.

25 Zur Umsetzung kann beispielsweise die wässrige Lösung des oxidierten Maltodextrins mit einer wässrigen Lösung des Eisen(III)-Salzes vermischt werden. Dabei wird bevorzugt so gearbeitet, dass der pH-Wert des Gemisches aus oxidiertem Maltodextrin und Eisen(III)-Salz beim und
30 unmittelbar nach dem Vermischen zunächst stark sauer ist, bzw. so niedrig ist, dass keine Hydrolyse des Eisen(III)-Salzes auftritt, z.B. 2 oder darunter beträgt, um eine unerwünschte Ausfällung von Eisenhydroxiden zu vermeiden. Beim Einsatz von Eisen(III)-Chlorid ist im allgemeinen kein Säurezusatz erforderlich, da wässrige Lösungen von Eisen(III)-Chlorid
35 selbst ausreichend sauer sein können. Nach dem erfolgten Vermischen

Explore Litigation Insights

Docket Alarm provides insights to develop a more informed litigation strategy and the peace of mind of knowing you're on top of things.

Real-Time Litigation Alerts



Keep your litigation team up-to-date with **real-time alerts** and advanced team management tools built for the enterprise, all while greatly reducing PACER spend.

Our comprehensive service means we can handle Federal, State, and Administrative courts across the country.

Advanced Docket Research



With over 230 million records, Docket Alarm's cloud-native docket research platform finds what other services can't. Coverage includes Federal, State, plus PTAB, TTAB, ITC and NLRB decisions, all in one place.

Identify arguments that have been successful in the past with full text, pinpoint searching. Link to case law cited within any court document via Fastcase.

Analytics At Your Fingertips



Learn what happened the last time a particular judge, opposing counsel or company faced cases similar to yours.

Advanced out-of-the-box PTAB and TTAB analytics are always at your fingertips.

API

Docket Alarm offers a powerful API (application programming interface) to developers that want to integrate case filings into their apps.

LAW FIRMS

Build custom dashboards for your attorneys and clients with live data direct from the court.

Automate many repetitive legal tasks like conflict checks, document management, and marketing.

FINANCIAL INSTITUTIONS

Litigation and bankruptcy checks for companies and debtors.

E-DISCOVERY AND LEGAL VENDORS

Sync your system to PACER to automate legal marketing.