

年 月 日修(更)正本  
95.11.29

# 發明專利說明書

1

2 (本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

3 ※申請案號：093103743

4 ※申請日期：93.2.17 ※IPC 分類：H61K 31/19, 9100

5 壹、發明名稱：(中文/英文)

6 含鐵有機化合物及其使用和製造方法

7 Ferric organic compounds, uses thereof and methods of making same

8 貳、申請人：(共 1 人)

9 姓名或名稱：(中文/英文)

10 寶齡富錦生技股份有限公司/Panion &amp;BF Biotech Inc.

11 代表人：(中文/英文)

12 林智明

13 住居所或營業所地址：(中文/英文)

14 台北市 106 忠孝東路 4 段 325 號 7 樓/ 7F No. 325 Sec. 4, Chung Hsiao

15 E. Road, Taipei, Taiwan, R.O.C.

16 國籍：(中文/英文)

17 中華民國/the Republic of China

18 參、發明人：(共 2 人)

19 姓名：(中文/英文)

20 1. 大衛 郭/David Kwok

21 2. 尼克雷 斯托揚/Nikolay Stoyan

22 住居所地址：(中文/英文)

23 1. 4525 華萊士街，溫哥華，卑詩省，V6S 2J6，加拿大/4525 Wallace

24 Street, Vancouver, British Columbia, V6S 2J6 Canada.

25 2. 308-1749 羅伯森街，溫哥華，卑詩省，V6G 1E1，加拿大/308-1749

26 Robson Street, Vancouver, British Columbia, V6G 1E1 Canada

27 國籍：(中文/英文)



1 肆、聲明事項：

2       ◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利  主張國際優先權：

3       【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

4       1.美國，2003 年 2 月 19 日，60/447690

5       2.美國，2003 年 4 月 15 日，60/462684

6

## 1 玖、發明說明：

2 本發明主張美國臨時申請案序列號 60/444690 (2003  
3 年 2 月 19 日申請)及序列號 60/447690 (2003 年 4 月 15 日  
4 申請)的優先權，其中的內容以參考資料合併於本申請案中  
5 。

### 6 【發明所屬之技術領域】

7 本發明相關於含鐵有機化合物、製造含鐵有機化合物  
8 的方法和使用含鐵有機化合物於治療不同的疾病。

9

### 10 【先前技術】

11 遍及本申請案中的多個公開文獻為參考資料，這些公  
12 開文獻的全部揭露以參考資料的方式合併於本案中而更完  
13 整的描述本發明之技術。

#### 14 1)使用鐵的化合物

15 先前的研究和發明報導指出，使用含有三價鐵的化合  
16 物可以治療一些包括但不限於磷酸過剩和代謝性酸中毒的  
17 疾病，另有研究使用含鐵有機化合物與飲食的磷酸鹽結合  
18 ，而使用含鐵的有機化合物有能力於治療腎衰竭病人之磷  
19 酸過剩(美國專利案號 5,753,706, 1998；大陸專利案號  
20 1315174, 2001；Yang W.C.等人, *Nephrol. Dial. Transplant*  
21 17:265:270(2002))，可以經由給予化合物(例如檸檬酸鐵)  
22 而消除血液中提高的磷酸含量，一旦於溶液中，三價鐵與  
23 磷酸鹽鍵結且磷酸鐵化合物沉澱於胃腸道而造成飲食的磷  
24 酸鹽由身體有效的移除，另外由檸檬酸鐵中吸收的檸檬酸

1 鹽可轉變為重碳酸鹽，其可以治療代謝性酸中毒(腎衰竭病  
2 人的一般症狀)。

3 美國專利申請案號 5,753,706 揭露使用口服有效的 1  
4 克劑型之結晶形式的含鐵化合物(包括檸檬酸鐵和醋酸鐵)  
5 與飲食的磷酸鹽鍵結而導致磷酸鹽(磷酸鐵或磷酸亞鐵)沉  
6 澱於胃腸道，因此防止飲食來源之可溶性磷酸鹽由口服吸  
7 收。因為需要溶解口服所給予之檸檬酸鐵使得三價鐵於胃  
8 腸道鍵結可溶性磷酸鹽，且因為結晶型之檸檬酸鐵溶解比  
9 例低(於 37°C 下經過 10-12 小時)，所以需要口服給予相當  
10 大劑量的 1 克檸檬酸鐵。相關的大陸專利申請案(1315174)  
11 也揭露相似地使用口服溶液劑型之檸檬酸鐵和相關的化合  
12 物於治療腎衰竭病人之磷酸過剩。

13 2)三價鐵化合物的溶液化學性質

14 三價鐵為路易斯酸，且其於正常為 pH 低於 5 的胃中  
15 之化學性溶解低於在 pH 正常超過 7 之小腸道，胃是溶解  
16 三價鐵化合物作用的重要地方，且胃也是調節三價鐵與飲  
17 食的磷酸結合之重要地方並防止磷酸到達小腸，因此減低  
18 磷酸由小腸吸收。

19

20 **【發明內容】**

21 本發明相關於新穎形式的含鐵有機化合物、製造這些  
22 化合物的方法和使用這些化合物於治療不同的疾病，包括  
23 但不限於磷酸過剩和代謝性酸中毒。

24 該新穎形式的含鐵有機化合物經由加入鹼性金屬氫氧

1 化物於水溶性三價鐵鹽類而合成，該鹼性金屬氫氧化物可  
2 包括氫氧化鈉、氫氧化鉀或任何其他適當的鹼性金屬氫氧  
3 化物。該水溶性三價鐵鹽類可包括氯化鐵六水合物或任何  
4 其他適當的三價鐵鹽類，該鹼性金屬氫氧化物在特定的速  
5 率和溫度下加入而產生均一形式的聚鐵含氧膠體懸浮液，  
6 該膠體懸浮液之後清洗且在特定溫度下加入固態結晶的有  
7 機酸而於水溶液中形成含鐵的有機化合物，該有機酸可包  
8 括檸檬酸、醋酸、異檸檬酸鐵、琥珀酸、反丁烯二酸、酒  
9 石酸或任何其他適當的有機酸，該新穎形式的含鐵有機化  
10 合物經由使用有機溶劑而由溶液中沉澱出，該有機溶劑可  
11 包括乙醇、甲醇、丁醇、丙酮、異丙基乙醇、四氫呋喃或  
12 任何其他適當的有機溶劑，產生的新穎形式的含鐵有機化  
13 合物具有增強的溶解速率。

14 於一具體實例中，該新穎形式的含鐵有機化合物包括  
15 一種新穎形式的檸檬酸鐵，該新穎形式的檸檬酸鐵經由在  
16 特定速率和溫度下加入氫氧化鈉於氯化鐵六水合物而合成  
17 產生均一形式氫氧化鐵之膠體懸浮液，固態的結晶型檸檬  
18 酸加入至膠體懸浮液中且加熱至特定溫度範圍而於水溶液  
19 中產生檸檬酸鐵，該新穎形式的檸檬酸鐵經由使用有機溶  
20 劑而由溶液中沉澱出。

21 該新穎形式的檸檬酸鐵具有式  $C_6F_5O_7 \cdot Fe$  且經由溶解  
22 速率確定具有新穎的物理特性，該化合物經由 USP 本質溶  
23 解速率方法於水中確定可能具有本質的溶解速率範圍介於  
24 1.9 至 4.0 mg/cm<sup>2</sup>/min，該新穎形式的檸檬酸鐵於寬廣 pH

1 範圍中較市售可獲得形式的檸檬酸鐵更具水溶性，該新穎  
2 形式的檸檬酸鐵可能相較於市售可獲得形式的含鐵有機化  
3 合物或複合物具有大的活性表面區域。

4 因為它可溶性較佳，該新穎形式的含鐵有機化合物(包  
5 括新穎形式的檸檬酸鐵)可能更有效的使用於傳輸含鐵有機  
6 化合物，其係經由正規口服給予受疾病(包括但不限於磷酸  
7 過剩和代謝性酸中毒)所困擾的病人，其對於用含鐵有機化  
8 合物治療有反應者。

9 本發明相關於使用新穎形式的含鐵有機化合物(包括新  
10 穎形式的檸檬酸鐵)於治療受對於含鐵有機化合物治療有反  
11 應之疾病困擾的病人。

12 本發明也相關於治療受對於含鐵有機化合物治療有效  
13 之疾病困擾的病人的方法，包括給予病人治療有效量的含  
14 鐵有機化合物。

15

#### 16 【實施方式】

##### 17 1.0 合成新穎形式的含鐵有機化合物的方法

18 參考圖 1 為合成新穎形式的含鐵有機化合物的方法  
19 (10)，起始物質包括可溶性的三價鐵鹽類(20)，該可溶性三  
20 價鐵鹽類可包括氯化鐵六水合物( $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ )或任何其他適  
21 當的三價鐵鹽類，接著，在特定的比例和溫度下加入鹼性  
22 金屬氫氧化物(30)於可溶性三價鐵鹽類中，於特定的比例(  
23 較佳地介於約 10ml/min 和約 20ml/min)和溫度範圍(較佳地  
24 低於 40°C)下加入鹼性金屬氫氧化物，結果製造均一性質

1 聚鐵含氧膠體懸浮液，該鹼性金屬氫氧化物可包括氫氧化  
2 鈉、氫氧化鉀或任何其他適當的鹼性金屬氫氧化物(31)，  
3 收集該膠體懸浮液之沉澱物且用蒸餾水沖洗該膠體懸浮液  
4 (40)而移除任何可溶性雜質，沖洗過後將該沉澱物再次懸  
5 浮，將結晶型有機酸加入沉澱物中且加熱至一特別的溫度  
6 範圍(較佳地介於約 80°C 至約 90°C)(50)，該有機酸可包括  
7 任何適當的有機酸，框(51)列出一些可能使用的有機酸，  
8 包括但不限於檸檬酸、醋酸、異檸檬酸鐵、琥珀酸、反丁  
9 烯二酸和酒石酸，加入的有機酸讓酸與沉澱物於溶液中產  
10 生複合物，經由加入有機溶劑而由溶液中沉澱出含鐵有機  
11 化合物(60)，並產生新穎形式的含鐵有機化合物(70)，可使  
12 用不同的有機溶劑，包括但不限於描述於框(61)之溶劑，  
13 例如乙醇、甲醇、丁醇、丙酮、異丙基乙醇、四氫呋喃或  
14 任何其他適當的有機溶劑。

15

## 16 2.0 新穎形式的含鐵有機化合物之溶解趨勢

17 於本發明之一較佳具體實例中，經由上述的方法製造  
18 之新穎形式的含鐵有機化合物較市售可獲得之含鐵有機化  
19 合物在超過較寬廣的 pH 程度範圍中更具有可溶性。相信  
20 增加新穎的含鐵有機化合物的可溶性造成新穎形式的含鐵  
21 有機化合物具有大的活性表面區域之獨特重要性。

22

## 23 3.0 使用新穎形式的含鐵有機化合物治療疾病

24 新穎形式的含鐵有機化合物使用於治療磷酸過剩、代



1 謝性酸中毒和任何其他對含鐵有機化合物治療有反應之疾  
2 病，因為新穎形式的含鐵有機化合物較市售可獲得的含鐵  
3 有機化合物具有可溶性，較少量的含鐵有機化合物可有效  
4 地被使用於治療受該些疾病所困擾的病人。

5 新穎形式的含鐵有機化合物增進溶液溶解性特別有關  
6 於使用於治療對於含有有機化合物治療有效的疾病，因為  
7 新穎形式的含鐵有機化合物更具有可溶性，當經由口服時  
8 將更具有效力，因此可給予低劑量，新穎形式的含鐵有機  
9 化合物於更廣的 pH 範圍下較市售可獲得的含鐵有機化  
10 物更具有可溶性，因此新穎形式的含鐵有機化合物更有效  
11 的溶解於小腸中，結果病人服用具有較低副作用影響的低  
12 劑量藥劑。

13 於本發明之一具體實例中，新穎形式的檸檬酸鐵在生  
14 理環境下較市售可獲得形式的檸檬酸鐵明顯有較高的溶液  
15 溶解性，因此新穎形式的檸檬酸鐵明顯提供有效的改善於  
16 減低口服劑量，減低口服有效檸檬酸鐵的劑量使得新穎形  
17 式的檸檬酸鐵較市售可獲得之檸檬酸鐵提供較低的潰瘍性  
18 腸胃有害的影響，此外，增加新穎形式的檸檬酸鐵之溶解  
19 速率將提供更快速開始與飲食的磷酸鍵結作用。

20 新穎形式的含鐵有機化合物可以給予不同的形式，包  
21 括但不限於口服給予形式，其包括單獨新穎形式的含鐵有  
22 機化合物或混合有醫藥上可接受之載劑，口服給予的形式  
23 可選自包括由錠劑、粉末、懸浮液、乳糜液、膠囊、顆粒  
24 、片劑、藥丸、液體、酒精劑和含藥糖漿所組成之族群中

1  ，該組成物可給予受對於含鐵有機化合物治療有反應的疾  
2  病所困擾的人類。

3       於本發明之一較佳具體事實中，本發明提供一種具有  
4  增強的溶解速率之含鐵有機化合物。

5       較佳地，本發明所述之含鐵有機化合物中，該有機化  
6  合物係選自包括由檸檬酸、醋酸、異檸檬酸鐵、琥珀酸、  
7  反丁烯二酸、酒石酸和其他相關的有機化合物所組成之族  
8  群中。

9       較佳地，本發明所述之含鐵有機化合物中，該含鐵有  
10  機化合物具有較習用的含鐵有機化合物大的活性表面區域  
11  。

12       較佳地，本發明所述之含鐵有機化合物為口服給予的  
13  形式係選自包括由錠劑、粉末、懸浮液、乳糜液、膠囊、  
14  顆粒、片劑、藥丸、液體、酒精劑和含藥糖漿所組成之族  
15  群中。

16       另一方面，於本發明之一較佳具體事實中，本發明提  
17  供一種具有式  $C_6F_5O_7 \cdot Fe$  和由溶解速率確定具有物理特性  
18  之檸檬酸鐵。

19       較佳地，本發明所述之檸檬酸鐵具有由 USP 本質溶解  
20  速率方法於水中確定之本質的溶解速率範圍介於 1.9 至 4.0  
21  mg/cm<sup>2</sup>/min。

22       較佳地，本發明所述之檸檬酸鐵具有超過 16sq.m/g 的  
23  BET 活性表面區域和如圖 3 顯示的等溫線 BET 活性表面區  
24  域。

1 較佳地，本發明所述之檸檬酸鐵具有如圖 4 所顯示的  
2 X 射線衍射譜。

3 較佳地，本發明所述之檸檬酸鐵具有三個由熱重量分  
4 析(TGA)確定的過渡溫度且具有如圖 5 所顯示的 TGA 數據  
5 圖表。

6 較佳地，本發明所述之檸檬酸鐵中，該檸檬酸鐵與習  
7 用含鐵有機化合物或複合物比較具有大的活性表面區域。

8 較佳地，本發明所述之檸檬酸鐵為口服給予的形式係  
9 選自包括由錠劑、粉末、懸浮液、乳糜液、膠囊、顆粒、  
10 片劑、藥丸、液體、酒精劑和含藥糖漿所組成之族群中。

11 另一方面，於本發明之一較佳具體事實中，本發明提  
12 供一種用於治療對於含鐵有機化合物治療有反應之疾病的  
13 ，包括如上所述之含鐵有機化合物以及醫藥上可接受之載  
14 劑。

15 較佳地，本發明所述之醫藥組成物中，該疾病為磷酸  
16 過剩症或代謝性酸中毒症。

17 另一方面，於本發明之一較佳具體事實中，本發明提  
18 供一種用於治療對於含鐵有機化合物治療有反應之疾病的  
19 醫藥組成物，包括如上所述之檸檬酸鐵以及醫藥上可接受  
20 之載劑。

21 較佳地，本發明所述之醫藥組成物，所治療之該疾病  
22 為磷酸過剩症或代謝性酸中毒症。

23 另一方面，於本發明之一較佳具體事實中，本發明提  
24 供一種合成如上述之含鐵有機化合物之方法，包括：

- 1 a)獲得三價鐵鹽類；
- 2 b)將鹼性金屬氫氧化物加入該三價鐵鹽類中產生均一
- 3 形式的聚鐵含氧懸浮液；
- 4 c)由懸浮液中單離出沉澱物；
- 5 d)加入有機酸於該沉澱物中；
- 6 e)加熱該有機酸和該沉澱物而產生含鐵的有機酸溶液
- 7 ；和
- 8 f)加入有機溶劑於該有機酸溶液中以沉澱出含鐵有機
- 9 化合物。

10 較佳地，本發明所述之方法中，加入鹼性金屬氫氧化  
11 物的步驟包括在少於 20ml/min 速率下加入鹼性金屬氫氧化  
12 物。

13 較佳地，本發明所述之方法中，該速率介於約 10  
14 ml/min 至約 20 ml/min。

15 較佳地，本發明所述之方法中，該速率介於 10 ml/min  
16 至 20 ml/min。

17 較佳地，本發明所述之方法中，加入鹼性金屬氫氧化  
18 物至三價鐵鹽類的步驟發生在低於 40°C 的溫度下。

19 較佳地，本發明所述之方法中，加入鹼性金屬氫氧化  
20 物至三價鐵鹽類的步驟發生在介於約 10°C 至約 40°C 的溫  
21 度下；更佳地，本發明所述之方法中，加入鹼性金屬氫氧  
22 化物至三價鐵鹽類的步驟發生在 30°C 溫度下。

23 較佳地，本發明所述之方法中，加熱有機酸和沉澱物  
24 的步驟包括加熱該有機酸和沉澱物在介於約 80°C 至約

1 90°C 溫度下；更佳地，本發明所述之方法中，加熱有機酸  
2 和沉澱物的步驟包括加熱該有機酸和沉澱物在 85°C 溫度  
3 下。

4 較佳地，本發明所述之方法中，加入有機溶劑於該有  
5 機酸溶液中以沉澱出該含鐵有機化合物的步驟包括在加入  
6 該有機溶劑前冷卻該有機酸-鐵溶液於低於 30°C 溫度下。

7 較佳地，本發明所述之方法中，冷卻該有機酸-鐵溶液  
8 的步驟包括冷卻該有機酸-鐵溶液在介於約 10 至約 30°C 溫  
9 度下；更佳地，冷卻該有機酸-鐵溶液的步驟包括冷卻該有  
10 機酸-鐵溶液在 20°C 溫度下

11 較佳地，本發明所述之方法中，該三價鐵鹽類是氯化  
12 鐵六水合物。

13 較佳地，本發明所述之方法中，該有機酸係選自包括  
14 由檸檬酸、醋酸、異檸檬酸鐵、琥珀酸、反丁烯二酸和酒  
15 石酸所組成之族群中。

16 較佳地，本發明所述之方法中，該有機酸是檸檬酸。

17 較佳地，本發明所述之方法中，該鹼性金屬氫氧化物  
18 是氫氧化鈉或氫氧化鉀。

19 較佳地，本發明所述之方法中，該鹼性金屬氫氧化物  
20 是氫氧化鈉。

21 較佳地，本發明所述之方法中，該有機溶劑選自由乙  
22 醇、甲醇、丁醇、丙酮、異丙基乙醇和四氫呋喃所組成之  
23 族群中。

24 另一方面，於本發明之一較佳具體事實中，本發明提

1 供一種合成如上所述之檸檬酸鐵之方法，包括：

2 a)獲得氯化鐵六水合物；

3 b)將氫氧化鈉加入該氯化鐵六水合物中產生均一形式  
4 的聚鐵含氧懸浮液；

5 c)由懸浮液中單離出沉澱物；

6 d)加入結晶型檸檬酸於沉澱物中；

7 e)加熱該檸檬酸和該沉澱物而產生檸檬酸-鐵溶液；和

8 f)加入有機溶劑於該檸檬酸-鐵溶液中以沉澱出該檸檬  
9 酸鐵。

10 較佳地，本發明所述之方法中，加入氫氧化鈉的步驟  
11 包括加入氫氧化鈉在少於 20ml/min 速率下。

12 較佳地，本發明所述之方法中，該速率介於約 10  
13 ml/min 至約 20 ml/min；更佳地，本發明所述之方法中，  
14 該速率介於 10 ml/min 至 20 ml/min。

15 較佳地，本發明所述之方法中，加入氫氧化鈉至氯化  
16 鐵六水合物的步驟發生在低於 40°C 的溫度下。

17 較佳地，本發明所述之方法中，加入氫氧化鈉至氯化  
18 鐵六水合物的步驟發生在介於約 10°C 至約 40°C 的溫度下  
19 ；更佳地，本發明所述之方法中，加入氫氧化鈉至氯化鐵  
20 六水合物的步驟發生在 30°C 的溫度下。

21 較佳地，本發明所述之方法中，加熱該檸檬酸和該沉  
22 澱物的步驟包括加熱該檸檬酸和該沉澱物在介於約 80°C  
23 至約 90°C 溫度下；更佳地，本發明所述之方法中，加熱  
24 該檸檬酸和該沉澱物的步驟包括加熱該檸檬酸和該沉澱物

1 在 85°C 溫度下。

2 較佳地，本發明所述之方法中，加入有機溶劑於該檸  
3 檬酸-鐵溶液中以沉澱出該檸檬酸鐵的步驟包括在加入該有  
4 機溶劑前冷卻該檸檬酸-鐵溶液在低於 30°C 溫度下。

5 較佳地，本發明所述之方法中，冷卻該檸檬酸-鐵溶液  
6 的步驟包括冷卻該檸檬酸-鐵溶液在介於約 10 至約 30°C 溫  
7 度下；更佳地，本發明所述之方法中，冷卻該檸檬酸-鐵溶  
8 液的步驟包括冷卻該檸檬酸-鐵溶液在 20°C 溫度下。

9 較佳地，本發明所述之方法中，該有機溶劑選自包括  
10 由乙醇、甲醇、丁醇、丙酮、異丙基乙醇和四氫呋喃所組  
11 成之族群中。

12 另一方面，於本發明之一較佳具體事實中，本發明提  
13 供一種如上所述之含鐵有機化合物於治療受對於含鐵有機  
14 化合物治療有反應之疾病困擾的病人之用途。

15 另一方面，於本發明之一較佳具體事實中，本發明提  
16 供一種如上所述之檸檬酸鐵於治療受對於含鐵有機化合物  
17 治療有反應之疾病困擾的病人之用途。

18 較佳地，本發明所述的用途中，該疾病係選自包括由  
19 磷酸過剩症和代謝性酸中毒症所組成之族群中。

20 另一方面，於本發明之一較佳具體事實中，本發明提  
21 供一種治療受對於含鐵有機化合物治療有效之疾病困擾的  
22 病人的方法，包括給予病人治療有效量的如上所述之含鐵  
23 有機化合物。

24 較佳地，本發明所述之方法中，該疾病係選自包括由

1 磷酸過剩症和代謝性酸中毒症所組成之族群中。

2 另一方面，於本發明之一較佳具體事實中，本發明提  
3 供一種治療受對於含鐵有機化合物治療有效之疾病困擾的  
4 病人的方法，包括給予病人治療有效量的如上所述之檸檬  
5 酸鐵。

6 較佳地，本發明所述之方法中，該疾病係選自包括由  
7 磷酸過剩症和代謝性酸中毒症所組成之族群中。

8

9 本文中所引述之文獻均以參考資料的方式併入本案。

10 本發明其他的特徵及優點將可明顯見於下列較佳具體  
11 事實及申請專利範圍。

12 實例

13 下列實施例用於示範說明本發明。這些實施例不以任  
14 何方式意欲限制本發明之範圍，但用於指示如何實施本發  
15 明的材料及方法。

16

17 實施例 1:製造新穎形式的含鐵有機化合物之方法

18 於本發明之一具體實例中，為了製造新穎形式的檸檬  
19 酸鐵，其起始物質包括 1.85M 的氯化鐵六水合物  
20 ( $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ )溶液，將製造三價鐵與氫氧離子比例為 1:3 所  
21 需要 5M 氫氧化鈉的體積以少於每分鐘 20 毫升的速率加入  
22 氯化鐵六水合物溶液中，較佳地介於約每分鐘 10 毫升和  
23 約每分鐘 20 毫升，混合物的溫度維持低於  $40^\circ\text{C}$ ，較佳地  
24 介於約  $10^\circ\text{C}$  到約  $40^\circ\text{C}$ ，同時加入氫氧化鈉而形成氫氧化



1 鐵之聚鐵含氧膠體懸浮液，當加入氫氧化鈉時測量懸浮液  
2 的 pH 值，一旦 pH 值超過 7.0，懸浮液冷卻直到低於 30°C  
3 ，較佳地介於約 10°C 至約 30°C，接著該懸浮液經由 1mm  
4 孔大小的濾紙過濾而分散聚集物且移除大顆粒的氫氧化鐵  
5 沉澱物，過濾後之氫氧化鐵懸浮液進行離心而後去除上清  
6 液，沉澱的氫氧化鐵再次進行離心而移除任何殘餘的上清  
7 液，沉澱的氫氧化鐵再次用蒸餾水懸浮，離心-再次懸浮的  
8 步驟重複二次以清洗氫氧化鐵沉澱物並移除水溶性雜質，  
9 之後將形成的氫氧化鐵沉澱物進行均質。

10 製造三價鐵與檸檬酸鹽的比例為 1:1 所需要檸檬酸的  
11 量加入於沉澱物中，將混合物於油浴中加熱至介於約 80°C  
12 至約 90°C 直到混合物的顏色由橘棕色轉變為明顯的黑棕  
13 色、或直到所有的氫氧化鐵沉澱物溶解，反應物冷卻直到  
14 低於 30°C，較佳地介於約 10°C 至約 30°C，且測量 pH 值  
15 以確定在 0.8 至 1.5，反應物離心後收集上清液。

16 新穎形式的檸檬酸鐵由上清液經由加入 5 倍體積的有  
17 機溶劑而沉澱出，可以使用不同的有機溶劑包括但不限於  
18 乙醇、甲醇、丁醇、丙酮、異丙基乙醇或四氫呋喃。下述  
19 表 1 列出使用不同溶劑於溶液中形成檸檬酸鐵的相對量，  
20 一旦加入溶劑，攪拌混合物直到明亮的米黃色沉澱物形成  
21 ，將懸浮液離心並移除上清液，沉澱物與溶劑進行超過兩  
22 次的清洗並離心，沉澱物之後在環境溫度下於真空箱經過  
23 8 至 16 小時乾燥或任何其他適當的工業步驟(例如流化床  
24 乾燥方法)，乾燥的沉澱物經由白研機和杵研磨且於環境溫

1 度下乾燥另外的 8 至 24 小時，細微的沉澱物經由碾磨再  
 2 一次細微的磨碎且經過 45 篩孔大小(35 $\mu$ )的篩網篩選，新  
 3 穎形式的檸檬酸鐵粉末於真空箱中再一次乾燥或再一次經  
 4 由流化床乾燥方法乾燥並且於環境溫度下乾燥直到乾燥一  
 5 小時導致失去少於 0.25 重量%。

6

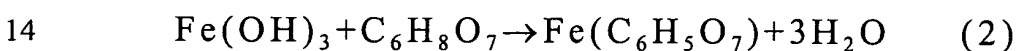
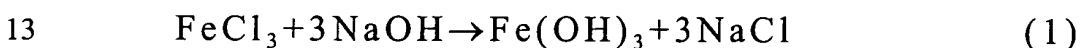
7 表 1:比較經由不同有機溶劑產生的新穎形式的檸檬酸  
 8 鐵之相對百分比。

9

溶劑	溶液中新穎形式的 檸檬酸鐵之相對%
檸檬酸鐵	100
異丙基乙醇	89.7
四氫呋喃	90.6
丁醇	99.8
甲醇	101.2
丙酮	99.8
乙醇	95.8

10

11 下列之化學方程式顯示描述於特別的具體實例之製造  
 12 新穎形式檸檬酸鐵的方法之化學反應：



15

1 實施例 2:新穎形式的檸檬酸鐵物理特性

2 新穎形式的檸檬酸鐵之化學純度經由陰離子液體層析  
 3 法/質量光譜儀(LC/MS)流體注射法所確定，該方法係提供  
 4 測量所有表現於溶液中之質量離子，特別地，對於新穎形  
 5 式的檸檬酸鐵在  $m/z$  243.6 和對於在其他相關和非-相關離  
 6 子之溶液中之檸檬酸在  $m/z$  190.6 觀察到質量離子，使用  
 7 LC/MS 分析也可觀察到一些檸檬酸鐵相關的和非-相關的  
 8 物質，且確定新穎形式的檸檬酸鐵參雜少量雜質之相關純  
 9 度，這些資料為應用新穎形式的檸檬酸鐵為醫藥級物質的  
 10 關鍵，來自三批新穎形式的檸檬酸鐵所表現的化學純度顯  
 11 示為表 2。

12  
13  
14 表 2 呈現新穎形式的檸檬酸鐵之化學純度

15

新穎形式的檸檬酸鐵組成 份	無水合物為基礎之 w/w 百分 比		
純化的固態檸檬酸鐵	99.4%	99.6%	99.5%
分析在溶液狀態之檸檬酸 鐵和檸檬酸鐵水加合物的 內含純度	73.1%	78.3%	76.2%
分析在溶液狀態檸檬酸的 含量	10.3%	10.0%	8.0%
分析在溶液狀態與檸檬酸	26.3%	21.3%	23.3%

鐵相關物質的含量			
分析在溶液狀態與檸檬酸	0.6%	0.4%	0.5%
鐵非-相關的物質含量			

1

2 市售可獲得的檸檬酸鐵比較於新穎形式的檸檬酸鐵之  
3 本質的溶解速率，該本質的溶解速率定義為純的物質在固  
4 定的表面區域情況下的溶解速率，藥物物質之溶解速率和  
5 生物可利用性受它的固體狀態特性(結晶性、無晶形、多樣  
6 性、氫化、溶劑化性、顆粒大小和顆粒表面區域)而影響，  
7 測量之本質的溶解速率依據這些固體狀態特性且標準的經  
8 由暴露物質之固定的表面區域於適當的溶解媒介物同時維  
9 持固定的溫度、攪拌速率和 pH 而測定，表 3 顯示本質的  
10 溶解速率。

11 表 3: 檸檬酸鐵在 37°C pH=8 之溶液中之本質的溶解  
12 速率

樣品	丙酮加入 速率 (ml/min)	本質的溶 解速率	本質的溶 解速率之 平均值
RFS-12(Sigma 市售獲 得)	10.0	0.83	0.83
STM-134(參考物質)	10.0	1.88	3.08
PAN031230A(第 1 批 實驗物)	10.0	3.82	

PAN031230A(第 2 批 實驗物)	10.0	4.00	
PAN031230A(第 3 批 實驗物)	9.5	2.68	
PAN031230A(第 4 批 實驗物)	40	2.95	
PAN031230A(第 5 批 實驗物)	4.4	3.13	

1

2 圖 2 為比較新穎形式的檸檬酸鐵的溶解趨勢和市售可  
3 獲得之檸檬酸鐵之溶解趨勢

4 由本發明方法所製造的新穎形式的檸檬酸鐵之本質的  
5 溶解速率平均大約大於市售可獲得之檸檬酸鐵物質所測得  
6 之 3.8 倍，相信增加新穎形式的檸檬酸鐵之溶解速率係由  
7 於新穎形式的檸檬酸鐵較市售可獲得的物質具有明顯大的  
8 活性區域。

9 圖 3 顯示新穎形式檸檬酸鐵之 BET 活性區域面積等溫  
10 線，活性區域面積的分析係基於 BET 理論，其係描述質量  
11 和能量互相影響和氣體吸收至固體表面和在孔的空間期間  
12 相的改變現象，BET 活性表面區域測量中，測量單層氣體  
13 的體積係使用被單層吸收的氣體分子所佔據面積而測定之  
14 樣品表面區域，表 4 為比較新穎形式的檸檬酸鐵的活性表  
15 面區域和市售可獲得之檸檬酸鐵化合物之活性表面區域。

16

表 4:不同形式的檸檬酸鐵之 BET 活性表面區域

樣品	溶解速率平均值 (mg/cm <sup>2</sup> /min)	BET 活性表面區域
RFS-12-1(Sigma 市售獲得)	0.76	0.61
RFS-12-2(Sigma 市售獲得)		
STM-134-1(參考物質 1)	2.47	16.17
STM-134-2(參考物質 2)		
STM-182-1(第 1 批實驗-等級 500 克物質)	2.61	19.85
STM-182-2(第 2 批實驗-等級 500 克物質)		

圖 4 表現新穎形式的檸檬酸鐵之 X 射線衍射譜顯示結晶型物質之衍射特徵的特性，由該圖可知本發明之檸檬酸鐵具有在  $2\theta$  大於  $30^\circ$  的角度時有寬鋒出現，而此寬鋒在較習用的檸檬酸鐵並未出現。

圖 5 表現新穎形式的檸檬酸鐵之溫度記錄分析顯示新穎物質的熱吸收等溫特性，本發明之檸檬酸鐵僅具有三個由熱重量分析(TGA)確定的過渡溫度，其分別是  $130^\circ\text{C}$ ， $265^\circ\text{C}$ ， $380^\circ\text{C}$ ，即在  $130^\circ\text{C}$ ， $265^\circ\text{C}$ ， $380^\circ\text{C}$  會發生明顯的失重現象，然而習用之檸檬酸鐵在  $675^\circ\text{C}$  還會再發生一次失重現象。

1 根據本發明可作之不同修正及變化對於熟習該項技術  
2 者而言均顯然不會偏離本發明的範圍與精神。雖然本發明  
3 已敘述特定的較佳具體事實，必須瞭解的是本發明不應被  
4 不當地限制於該等特定具體事實上。事實上，在實施本發  
5 明之已述模式方面，對於熟習該項技術者而言顯而易知之  
6 不同修正亦被涵蓋於下列申請專利範圍之內。

7

8 圖示中敘述本發明特定的具體實例，但其不應該用任  
9 何形式解釋為限制本發明之精神和範圍。

10 **【圖式簡單說明】**

11 (一) 圖式部分

12 圖 1 為概要的圖示概述根據本發明製造新穎形式  
13 的含鐵有機化合物之方法。

14 圖 2 為本發明新穎形式的檸檬酸鐵比較市售可獲  
15 得之化合物的溶解趨勢圖。

16 圖 3 為吸收的體積 vs. 相對的壓力之等溫線圖示  
17 證明新穎形式的檸檬酸鐵之 BET 活性表面區域。

18 圖 4 為新穎形式的檸檬酸鐵之 X 射線衍射譜。

19 圖 5 為新穎形式的檸檬酸鐵之溫度記錄分析。

20

21 (二) 元件代表符號

22 (10) 方法

23 (20) 可溶性的三價鐵鹽類

24 (21) 氯化鐵六水合物

- 1 (30)加入鹼性金屬氫氧化物
- 2 (31)氫氧化鈉和氫氧化鉀
- 3 (40)沖洗該膠體懸浮液
- 4 (50)加入結晶型有機酸且加熱
- 5 (51)檸檬酸、醋酸、異檸檬酸鐵、琥珀酸、反丁
- 6 烯二酸和酒石酸
- 7 (60)加入有機溶劑以沉澱出含鐵有機化合物
- 8 (61)乙醇、甲醇、丁醇、丙酮、異丙基乙醇和四
- 9 氫呋喃
- 10 (70)產生新穎形式的含鐵有機化合物



1 伍、中文發明摘要：

2 本發明係關於含鐵有機化合物及其使用和製造方法，  
3 本發明揭露一種具有溶解特性之新穎物理形式的檸檬酸鐵  
4 ，使用於醫學包括治療磷酸過剩和代謝性酸中毒。

5

6

7 陸、英文發明摘要：

8 The present invention is directed to forms of ferric  
9 organic compounds, uses thereof, and methods of making  
10 same. The present invention discloses a novel physical form  
11 of ferric citrate with dissolution properties desirable for use  
12 in medicine, including the treatment of hyperphosphatemia  
13 and metablic acidosis.

## 拾、申請專利範圍：

1. 一種檸檬酸鐵，其係具有 X 射線衍射譜顯示結晶型物質之衍射特徵，其係在  $2\theta$  大於  $30^\circ$  的角度時有寬峰出現，並具有三個由熱重量分析(TGA)確定之過渡溫度，其分別是  $130^\circ\text{C}$ ， $265^\circ\text{C}$ ， $380^\circ\text{C}$ ，以及具有由 USP 本質溶解速率方法於水中確定之本質的溶解速率範圍介於 1.9 至 4.0  $\text{mg}/\text{cm}^2/\text{min}$ 。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之檸檬酸鐵，其中該檸檬酸鐵具有大於  $0.61\text{sq.m/g}$  的活性表面區域。

3. 如申請專利範圍第 2 項所述之檸檬酸鐵，其中該檸檬酸鐵具有大於  $16\text{sq.m/g}$  的活性表面區域。

4. 如申請專利範圍第 1 至 3 項任一項所述之檸檬酸鐵，其為口服給予的形式係選自包括由錠劑、粉末、懸浮液、乳糜液、膠囊、顆粒、片劑、藥丸、液體、酒精劑和含藥糖漿所組成之族群中。

5. 一種用於治療對於含鐵有機化合物治療有反應之疾病的醫藥組成物，包括如申請專利範圍第 1 至 4 項任一項所述之檸檬酸鐵以及醫藥上可接受之載劑。

6. 如申請專利範圍第 5 項所述之醫藥組成物，其中該疾病為磷酸過剩或代謝性酸中毒。

7. 一種合成含鐵有機化合物之方法，包括：

a) 獲得三價鐵鹽類；

b) 以小於  $20\text{ml}/\text{min}$  之速率，且溫度低於  $40^\circ\text{C}$  的情況下，將鹼性金屬氫氧化物加入該三價鐵鹽類中產生均一形

式的具氫氧化鐵沉澱物的聚鐵含氧懸浮液；

c)於 pH 值超過 7.0，且懸浮液冷卻直到低於 30°C 時，由懸浮液中單離出該沉澱物；

d)加入有機酸於該沉澱物中；

e)加熱該有機酸和該沉澱物至 80°C 到 90°C 之溫度，而產生含鐵的有機酸溶液，再將該含鐵的有機酸溶液冷卻至低於 30°C；和

f)加入有機溶劑於該有機酸溶液中以沉澱出含鐵有機化合物，該有機溶劑選自由乙醇、甲醇、丁醇、丙酮、異丙基乙醇和四氫呋喃所組成之族群中。

8. 如申請專利範圍第 7 項所述之方法，其中該步驟 (b) 中將該鹼性金屬氫氧化物加入含鐵化合物中的速率係介於 10 ml/min 至 20 ml/min。

9. 如申請專利範圍第 7 項所述之方法，其中該步驟 (b) 中將鹼性金屬氫氧化物加入至三價鐵鹽類係發生在介於 10°C 至 40°C 的溫度。

10. 如申請專利範圍第 9 項所述之方法，其中於步驟 (c) 中冷卻該懸浮液以及在步驟 (e) 中冷卻該有機酸-鐵溶液的溫度係介於 10 至 30°C 溫度範圍內。

11. 如申請專利範圍第 7 項所述之方法，其中該三價鐵鹽類是氯化鐵六水合物。

12. 如申請專利範圍第 7 項所述之方法，其中該有機酸係選自包括由檸檬酸、醋酸、異檸檬酸鐵、琥珀酸、反丁烯二酸和酒石酸所組成之族群中。

1 3 . 如申請專利範圍第 1 2 項所述之方法，其中該有機酸是檸檬酸。

1 4 . 如申請專利範圍第 7 項所述之方法，其中該鹼性金屬氫氧化物係選自於氫氧化鈉及氫氧化鉀所組成的群組。

1 5 . 如申請專利範圍第 1 4 項所述之方法，其中該鹼性金屬氫氧化物是氫氧化鈉。

1 6 . 一種合成檸檬酸鐵之方法，包括：

a) 獲得氯化鐵六水合物；

b) 以小於 20ml/min 之速率，且溫度低於 40°C 的情況下，將氫氧化鈉加入該氯化鐵六水合物中產生均一形式的具氫氧化鐵沉澱物的聚鐵含氧懸浮液；

c) 於 pH 值超過 7.0，且懸浮液冷卻直到低於 30°C 時，由懸浮液中單離出該沉澱物；

d) 加入結晶型檸檬酸於沉澱物中；

e) 加熱該檸檬酸和該沉澱物至 80°C 到 90°C，而產生檸檬酸-鐵溶液，再將該檸檬酸-鐵溶液冷卻至低於 30°C；和

f) 加入有機溶劑於該檸檬酸-鐵溶液中以沉澱出該檸檬酸鐵，該有機溶劑選自由乙醇、甲醇、丁醇、丙酮、異丙基乙醇和四氫呋喃所組成的族群中。

1 7 . 如申請專利範圍第 1 6 項所述之方法，其中該步驟(b)中將該鹼性金屬氫氧化物加入含鐵化合物中的速率係介於 10 ml/min 至 20 ml/min。

1 8 . 如申請專利範圍第 1 6 項所述之方法，其中該

步驟(b)中將氫氧化鈉加入至氯化鐵六水合物係發生在介於10°C至40°C的溫度。

19. 如申請專利範圍第18項所述之方法，其中於步驟(c)中冷卻該懸浮液以及在步驟(e)中冷卻該檸檬酸-鐵溶液的溫度係介於10至30°C的範圍內。

20. 一種根據申請專利範圍第7至15項任一項所述之方法製造之含鐵有機化合物。

21. 一種根據申請專利範圍第16至19項任一項所述之方法製造之檸檬酸鐵。

22. 如申請專利範圍第20項所述之含鐵有機化合物，其係為口服給予的形式係選自包括由錠劑、粉末、懸浮液、乳糜液、膠囊、顆粒、片劑、藥丸、液體、酒精劑和含藥糖漿所組成之族群中。

23. 如申請專利範圍第21項所述之檸檬酸鐵，其係為口服給予的形式係選自包括由錠劑、粉末、懸浮液、乳糜液、膠囊、顆粒、片劑、藥丸、液體、酒精劑和含藥糖漿所組成之族群中。

24. 一種用於治療對於含鐵有機化合物治療有反應之疾病的醫藥組成物，其包括申請專利範圍第20或22項所述之含鐵有機化合物以及醫藥上可接受之載劑。

25. 如申請專利範圍第24項所述之醫藥組成物，其中所治療之疾病為磷酸過剩症或代謝性酸中毒症。

26. 一種用於治療對於含鐵有機化合物治療有反應之疾病的醫藥組成物，其包括申請專利範圍第21或23

項所述之檸檬酸鐵以及醫藥上可接受之載劑。

27. 如申請專利範圍第26項所述之醫藥組成物，其中所治療之疾病為磷酸過剩症或代謝性酸中毒症。

**拾壹、圖式：**

如次頁

93103743

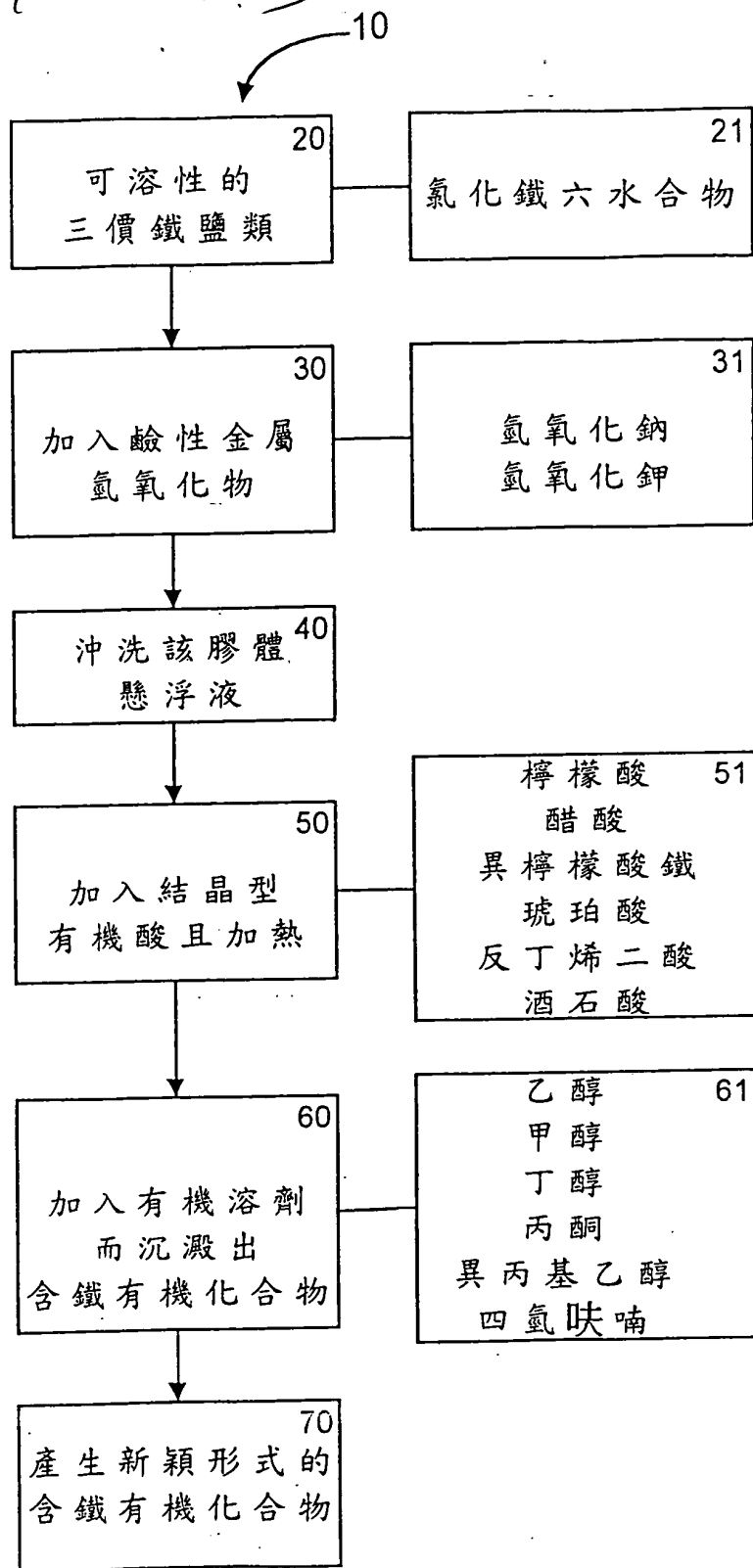


圖 1

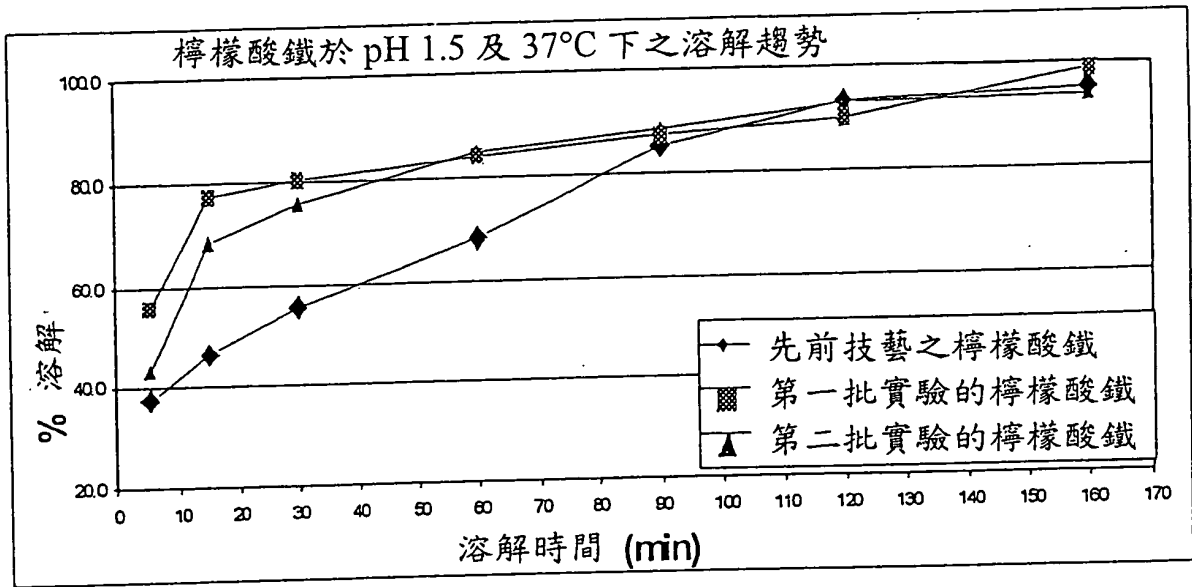


圖 2



等溫線

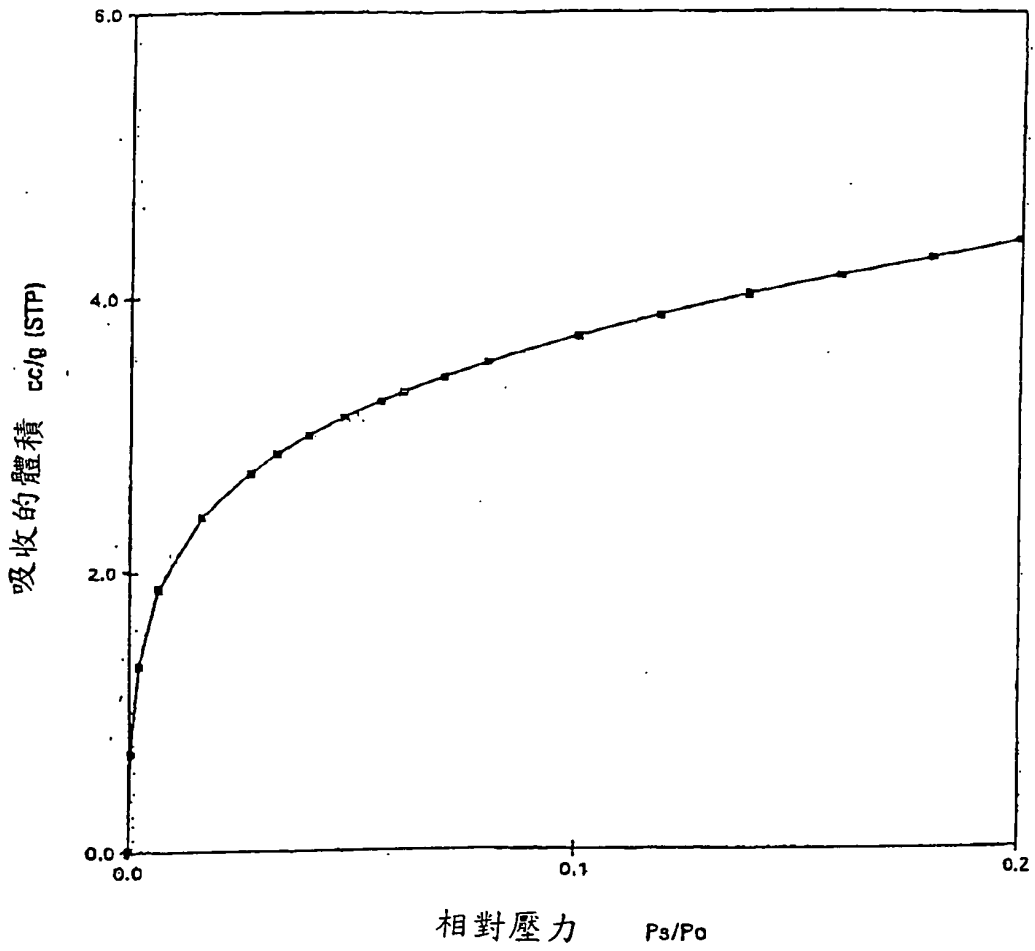


圖 3

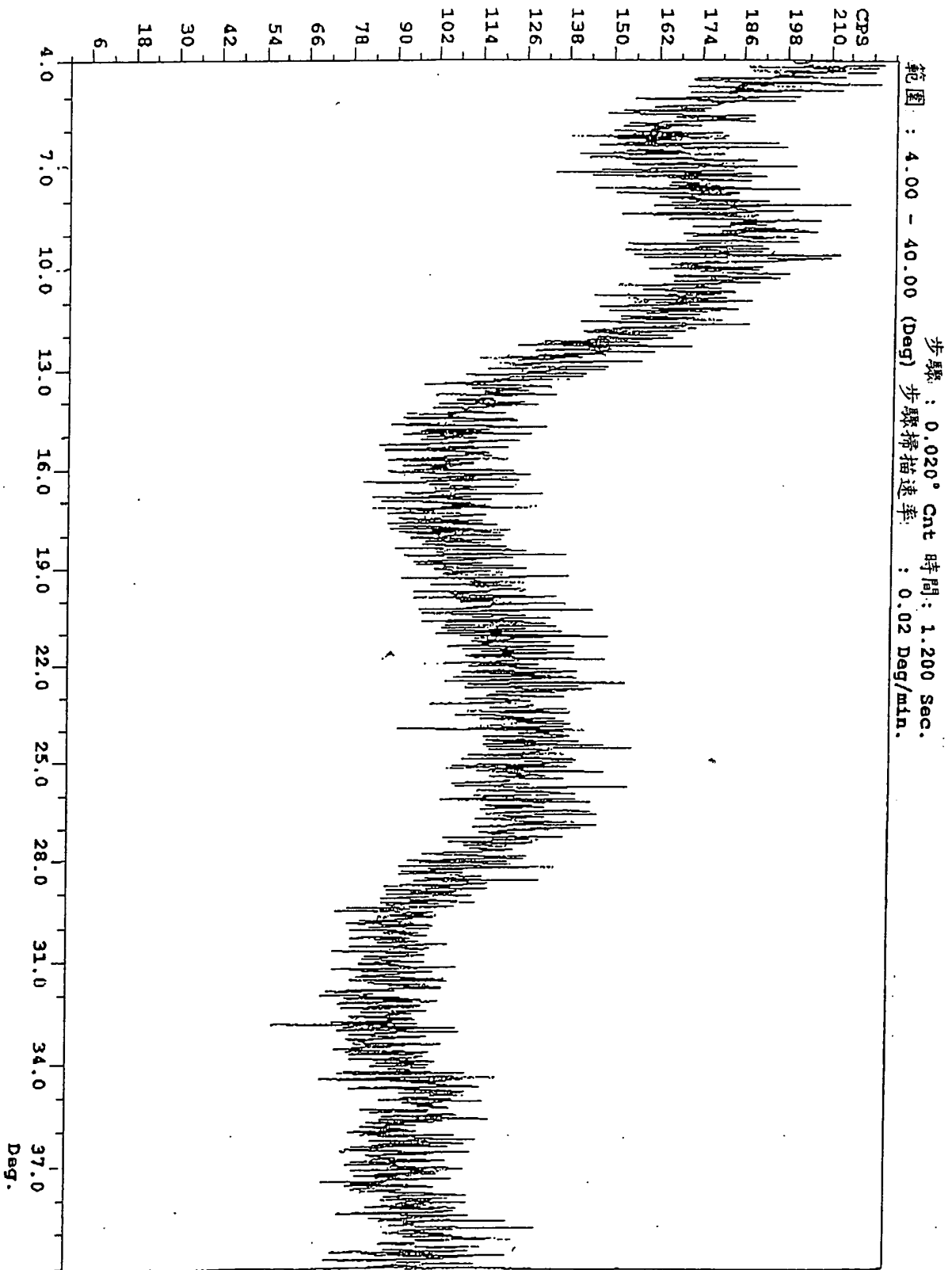


圖 4

樣品 : STM-134, LOT# PAN080802  
大小 : 10.5480 mg  
方法 : 加熱 10°C/MIN  
註釋 : 3-12-0120-02, 加熱 10°C/MIN, N2 @ 40CC/MIN

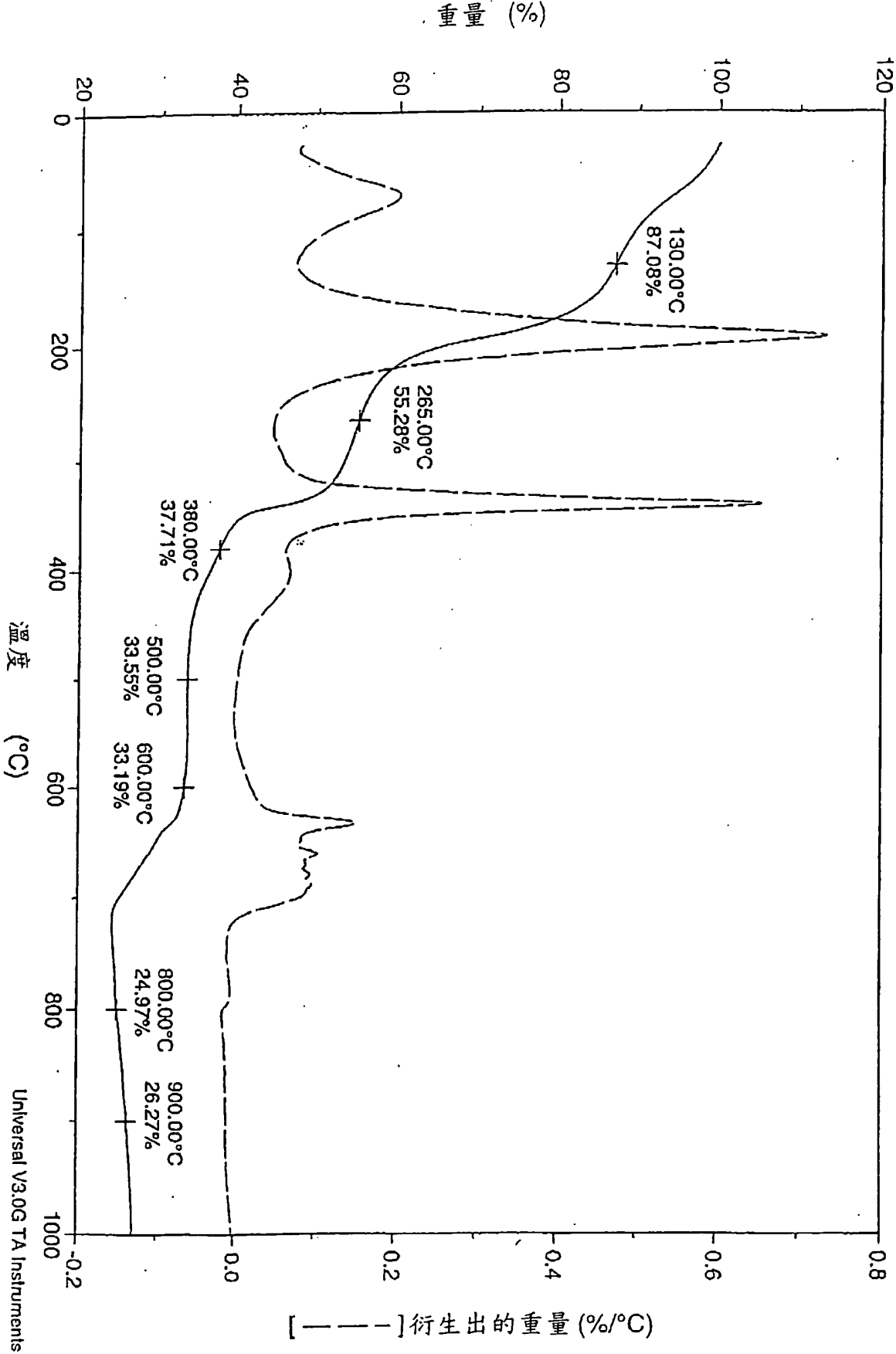


圖 5

1 柒、指定代表圖：

2 (一)本案指定代表圖為：第(一)圖。

3 (二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

4 (10)方法

5 (20)可溶性的三價鐵鹽類

6 (21)氯化鐵六水合物

7 (30)加入鹼性金屬氫氧化物

8 (31)氫氧化鈉和氫氧化鉀

9 (40)沖洗該膠體懸浮液

10 (50)加入結晶型有機酸且加熱

11 (51)檸檬酸、醋酸、異檸檬酸鐵、琥珀酸、反丁

12 烯二酸和酒石酸

13 (60)加入有機溶劑而沉澱出含鐵有機化合物

14 (61)乙醇、甲醇、丁醇、丙酮、異丙基乙醇和四

15 氫呋喃

16 (70)產生新穎形式的含鐵有機化合物

17

18

19 捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式

20 ：

21 無