

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 162716 B

Patentdirektoratet  
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 5657/86

(22) Indleveringsdag: 25 nov 1986

(24) Løbedag: 28 feb 1986

(41) Alm. tilgængelig: 25 nov 1986

(44) Fremlagt: 02 dec 1991

(86) International ansøgning nr.: PCT/US86/00445

(86) International indleveringsdag: 28 feb 1986

(85) Videreførelsesdag: 25 nov 1986

(30) Prioritet: 25 mar 1985 US 715515

(71) Ansøger: The \*Rockefeller University; 1230 York Avenue; New York; NY 10021, US

(72) Opfinder: Attallah \*Kappas; US George S. \*Drummond; US

(51) Int.Cl.5

C 07 D 487/22

A 61 K 31/40

//(C 07 D 487/22

C 07 D 207:00)

(74) Fuldmægtig: Firmaet Chas. Hude

(54) Tin-mesoporphyrin og farmaceutisk præparat, der indeholder det

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag

5657-86

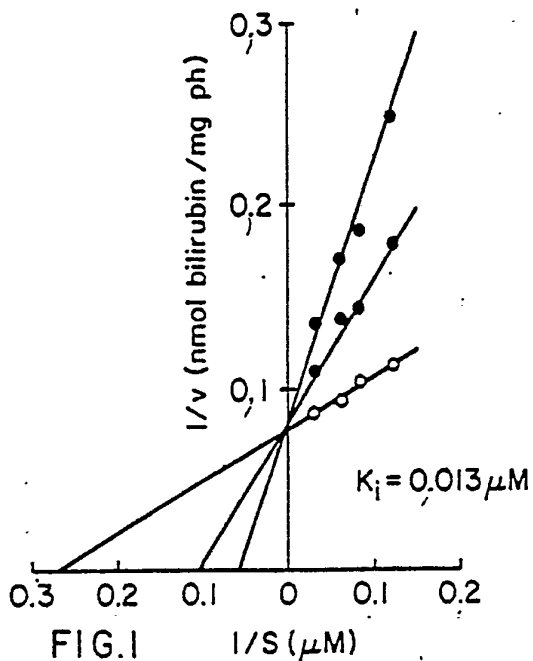
Forbindelsen tin-mesoporphyrin og præparater, der indeholder den. Forbindelsen og præparaterne er velegnet til at inhibere hæm-metabolisme hos pattedyr, til at kontrollere hastigheden for tryptophan-metabolisme hos pattedyr og til at øge den hastighed, hvormed hæm udskilles af pattedyr.

DK 162716 B

fortsættes

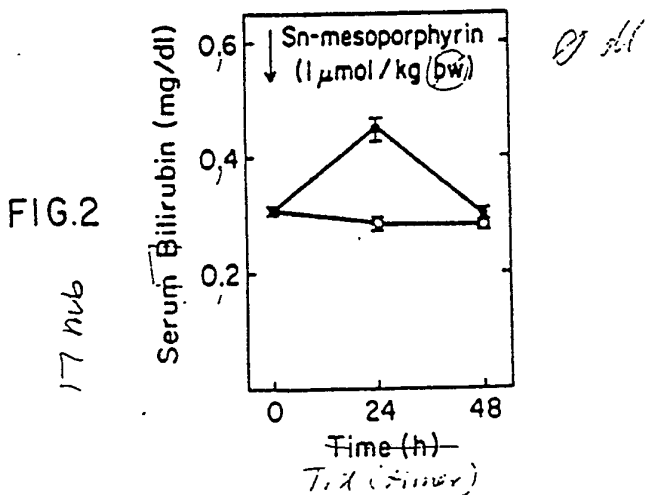
*Konkurrerende inhibering af  
hæm-oxygenase med Sn-mesoporphyrin*

**Competitive Inhibition of Heme Oxygenase  
by Sn-mesoporphyrin**



*Sn-mesoporphyrins virkning på  
hyperbilirubinæmi hos  
Nyfødt rotte*

**Effect of Sn-mesoporphyrin on  
Hyperbilirubinemia in the Newborn Rat**



Sn-mesoporphyrins virkning på ALA-fremkaldt hyperbilirubinæmi og lever-hæm-oxxygenase-aktivitet hos 7 dage gamle nyfødte

Effect of Sn-mesoporphyrin on ALA Induced Hyperbilirubinemia and Hepatic Heme Oxygenase Activity in 7day old Neonates

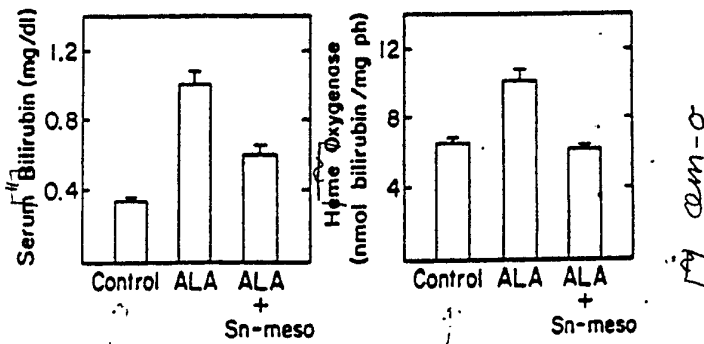


FIG.3

Sn-mesoporphyrins virkning på hæm-mætning for tryptophan-pyrrolase og hæm-oxxygenase-aktiviteten i lever

Effect of Sn-mesoporphyrin On The Heme Saturation of Tryptophan Pyrrolase and Heme Oxygenase Activity in Liver

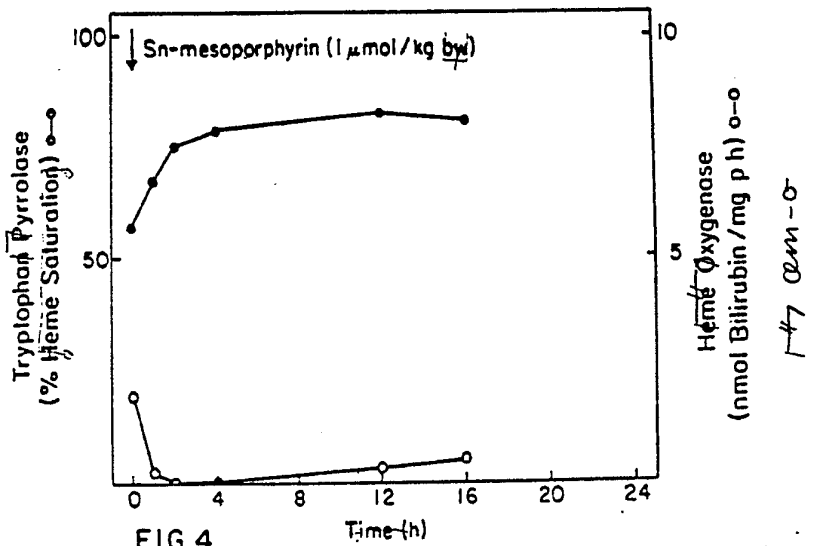


FIG.4

Tid (timer)

Den foreliggende opfindelse angår forbindelsen tin-mesoporphyrin og terapeutisk anvendelige præparater, der indeholder det. Forbindelsen og præparaterne kan anvendes til behandling af forskellige metaboliske lidelser hos pattedyr, navnlig mennesker.

Høm er et rødt pigment, som omfatter fire underenheder, som betegnes pyrroler; disse underenheder er kemisk bundet til dannelsen af en enkelt stor tetrapyrrolringsstruktur (porphyrin). Et metalatom er chelateret i midten af dette porphyrin; i højere organismer er dette metal jern, og porphyrinringstrukturen betegnes protoporphyrin IX. I fysiologiske systemer er høm bundet til bestemte proteiner; disse hømproteiner binder oxygen i metalatomets sted, eller de virker som bestanddele i membranbundne elektrontransportsystemer. Cellulær respiration, energifrembringelse og kemiske oxidationer er afhængig af disse hømproteiner.

Hos pattedyr og andre hvirveldyr nedbrydes høm oxidativt ved hjælp af hæmoxygenase til dannelsen af den åbenkædede tetrapyrrol, biliverdin. Hos pattedyr reduceres biliverdin til bilirubin ved hjælp af biliverdinreduktase. I leveren omdannes bilirubin til mono- og di-glucuronid-konjugaterne af lever-glucuronyl-transferase-systemet før dets udskillelse.

Bilirubin er en toksisk forbindelse, men normalt manifesterer denne toksicitet sig ikke, da bilirubin hurtigt bindes til plasmaproteiner, transporteres til leveren, konjugeres og udskilles. Hos den nyfødte eksisterer der imidlertid høje uønskede koncentrationer af bilirubin i serum, og dette kan fremkalde neurotoksicitet. Det vanskeligt behandlelige neurologiske syndrom, der kendes som "kernicterus", er den alvorligste manifestation af bilirubintoksicitet.

Grundlaget for denne neonatale hyperbilirubinæmi ligger i et antal faktorer, hovedsagelig den hurtige hæmolyse af fostererythrocyter efter fødslen og en mangelfuld udvikling af lever-

konjugeringssystemet, der normalt letter udskillelsen af bilirubin gennem galden. Niveauerne af hæmoxygenase, det hastighedsbegrænsende enzym ved katabolismen af hæg til bilirubin, er også mærkbart forhøjede på dette tidspunkt, hvilket giver høje hastigheder for produktionen af dette galdepigment. Almindeligt udbredt metodik til undertrykkelse af alvorlig neonatal gulsot indbefatter a) stimulering af leverkonjugeringssystemet for bilirubin ved hjælp af lægemidler, f.eks. fenobarbital, b) partiel udskiftningstransfusion, og c) fototerapi. Ingen af disse metoder er fuldt tilfredsstillende, da der stadig er mange ubesvarede spørgsmål med hensyn til deres sikkerhed. Desuden er alle disse metoder rettet mod fjernelse af bilirubin, når det først er blevet dannet i den hæm-nedbrydende sekvens - i bedste fald en kompliceret proces at gennemføre.

Forhøjede niveauer af bilirubin fremkommer også ofte i serum hos individer med sådanne sygdomme som medfødte anæmier, talassæmi og seglcelle-anæmier, såvel som forskellige former for leversygdomme. Koncentrationen af bilirubin i serum fra sådanne individer når sjældent de høje niveauer, som findes hos nyfødte. Det når imidlertid niveauer, der kan være toksiske og bør kontrolleres.

Det er således ønskeligt at have tilgængelige metoder og materialer til at inhibere katabolisme af hæg for at forhindre akkumulering af bilirubin i serum.

I US-patentskrift nr. 4.684.637 er beskrevet anvendelsen af tin-protoporphyrin IX til behandling af forhøjede niveauer af bilirubin hos nyfødte og voksne.

Opretholdelse af en korrekt ligevægt eller balance for vævs-hæmindholdet er essentiel for cellers normale fysiologiske funktion. Når denne ligevægt forstyrres ved en eller anden tilstand, der er karakteriseret ved et overskud af hæg - som eksemplificeret ved de ovennævnte omstændigheder - ville det

være klinisk værdifuldt at have en farmakologisk mekanisme til genopbygning af ligevægtstilstanden for hæm i celler ved at lette udskillelsen af den overskydende mængde af hæm fra legemet.

5

I forbindelse med, men uafhængigt af de ovenfor beskrevne tilstande, akkumuleres overskud af jern også i legemet, og denne akkumulering af metal med tiden kan fremkalde skadelige og endog dødelige konsekvenser for værten. Dette overskud af jern kan stamme fra forskellige kilder; f.eks. madtilberedningsmetoder (jern gryder) eller direkte med kosten (f.eks. kutant porphyrin fremkaldt ved jernoverbelastning), fra overskydende terapeutisk indgivelse af metallet i et forsøg på at foretage en kraftig behandling af ikke-reagerende anæmier; fra hypertransfusioner, som visse patienter med blodsygdomme underkastes; idiopatisk fra de sygdomme, der kollektivt kendes som "hæmachromatose"; fra visse industrielle eksponeringer; men de mest almindelige tilfælde af overskydende jernaflejring i vævene og de resulterende patologiske konsekvenser, der kan afledes deraf, er en konsekvens af almindelige medfødte hæmolytiske anæmier, såsom seglcelle-sygdom, de forskellige former for talassæmi, G-6-PD-mangel, arvelig sfærocytose og lignende. Ved disse sygdomme resulterer en kraftigt forkortet levetid for røde blodlegemer i fortsat store aflejringer af jern i vævene i et omfang, der overskrider legemets kapacitet til genanvendelse af metallet. Således stiger vævskoncentrationerne af jern til meget høje, toksiske niveauer, og dette fører til svækkelse af vitale organers funktioner, hvilket f.eks. manifesterer sig ved kardiomyopati, bugspytkirtelutilstrækkelighed (diabetes) og endokrinsvigt, der breder sig i hele organismen.

Der er ingen fysiologisk mekanisme til udskillelse af dette overskud af jern, og den eneste generelt tilgængelige terapeutiske modalitet til dette formål er et farmakologisk middel, der kendes som desferrioxamin. Dette middel er imidlertid ikke specifikt for jern og chelaterer også andre metaller, det må for at være rimeligt effektivt indgives intramuskulært og for-

35

årsager væsentlig lokal inflammation på injektionsstedet. Endvidere har oprindelige formodninger om, at det er ugiftigt, vist sig at være ukorrekte, og der er nu rapporteret forekomst af et stort antal toksiske reaktioner hos behandlede patienter efter dets anvendelse indbefattet hypotension og allergiske reaktioner.

Sn-protoporphyrin (SnPP) manifesterer den yderst fordelagtige egenskab, at det i høj grad forøger galdeudsondringen af jern til tarminholdet, hvor metallet elimineres. Sn-PP virker på denne yderligere måde ved at blokere bindingen af hæm til hæmoxygenase, hvorved den frigivelse af jern, der normalt sker ved hæmkatabolismeprocessen, forhindres, og ét jernatom får lov til at blive udskilt i tarmen med hvert molekyle af ukataboliseret hæm.

Tryptophan er en essentiel aminosyre, der har indgående virkninger på et antal metabolismeveje i hele dyret, indbefattet mennesket, navnlig i nervesystemet. Tryptophan metaboliseres hovedsageligt i leveren. Tryptophan, som ikke metaboliseres i leveren, akkumulerer i plasmaet og i hjernen. Hjernenniveauer af tryptophan er afhængige af plasmaniveauer af aminosyren, som igen reguleres ved hjælp af levertryptophanpyrrolase. Tryptophan i hjernen metaboliseres ad en anden vej end i leveren. Et af de vigtigste metabolismeprodukter af tryptophan i hjernen er 5-hydroxytryptamin eller serotonin. Koncentrationerne af tryptophan og serotonin i hjernen reguleres nøje hos mennesker. Forøget koncentration af disse produkter er forbundet med leverencefalopati og migrænehovedpine. Encefalopati er en kendt lidelse, der er karakteriseret ved degenerative forandringer i hjernecellerne, hvilket fører til konfuse tilstande og andre unormale adfærdsmønstre, såvel som konvulsioner, stupor og koma. Nedsatte koncentrationer af disse produkter har været indblandet i narkolepsi, depression og myoklone sygdomme karakteriseret ved ukontrollerede rykvisse bevægelser.

Tryptophanpyrrolase er et enzym, som forekommer i leveren hos mennesker. Det katalyserer den oxidative spaltning af trypto-

phan til N-formylkynurenin, og det er det første og hastighedsbegrænsende enzym ved katabolismen af tryptophan i leveren. Det aktive holoenzym er normalt ca. 50% mættet med hæg, men svingninger i tilgængeligheden af cellulært hæg giver hurtige ændringer i enzymaktiviteten ved at omdanne det inaktive, hæg-frie apoenzym til det aktive hæg-holdige holoenzym.

Nærmere bestemt og som beskrevet i US-patentskrift nr. 4.619.923 forårsager en stigning i mængden af hæg i leveren, sådan som det kan tilvejebringes ved parenteral indgift af Sn-PP som et resultat af denne forbindelses evne til at blokere katabolismen af hæg, forøget mætning af tryptophanpyrrolase som enzymets aktive form. Den forøgede aktivitet hos enzymet som resultat af dets forøgede mætning med hæg forårsager en forøget tryptophanmetabolismehastighed i leveren. Som et resultat heraf flyder der en mindre mængde intakt tryptophan over i plasmaet, og dette fører til sidst til en mindre akkumulering af tryptophan og serotonin i hjernen.

Det har nu vist sig, at den hidtil ukendte forbindelse Sn(tin)-mesoporphyrin (SnMP) kan anvendes ved behandling af pattedyr indbefattet mennesker med behov for en sådan behandling til at sænke hastigheden for hæmmetabolisme, til at forøge den hastighed, hvormed hæg udskilles, og til at kontrollere hastigheden for tryptophanmetabolisme i leveren. SnMP kan fremstilles ved at behandle mesoporphyrin IX med et overskud af stannochlorid under sure betingelser, fortrinsvis i inaktiv atmosfære. Mesoporphyrin IX kan opnås ved reduktion af protoporphyrin IX med hydrogen på palladium.

Ved fremstillingen opløses et molært overskud, f.eks. et 3-molært overskud af stannochlorid i eddikesyre under en nitrogenatmosfære. Medens der fortsat skylles med nitrogen, tilsættes frit mesoporphyrin IX, og blandingen omrøres i 24 til 48 timer ved en svagt forhøjet temperatur, som ikke overskrider 50°C. Det optimale tidsrum for reaktionen kan fastslås ved at følge reaktionen med et håndspektroskop. Det 4-liniede spek-

trum for mesoporphyrin IX ændres til et 2-liniet spektrum, når inkorporeringen af tinnet ind i mesoporphyrin er tilendebragt. Derefter henstilles blandingen i ca. 10 timer, under hvilken periode SnMP krystalliserer og udvindes ved filtrering gennem  
5 Whatman nr. 1 filterpapir. Det vaskes med iseddikesyre.

Produktet renses efter lufttørring ved omrøring med 6N HCl efterfulgt af filtrering og vask med yderligere 6N HCl. Det sidste trin er at vaske med 0,1N HCl og tørre under vakuum.

10

Ved en indledende undersøgelse in vitro viste SnMP sig på konkurrerende måde at inhibere aktiviteten af hæmoxygenase. Ved denne undersøgelse, tilsætning af 0,025 og 0,05  $\mu\text{M}$  SnMP til rottemilt - hæmoxygenaseaktivitet, og en signifikant stigning  
15 i  $K_m$ , hastighedskonstanten for nedbrydning af hæg med hæmoxygenase til galdepigment. Faldet var fra de normale 3,64  $\mu\text{M}$  til værdier på 11,11  $\mu\text{M}$  og 18,18  $\mu\text{M}$  i koncentrationer på henholdsvis 0,025  $\mu\text{M}$  og 0,05  $\mu\text{M}$ . Inhiberingskonstanten for  $K_i$  for inhibering af omdannelsen af hæg til bilirubin med hæmoxygenase  
20 viste sig at være 0,013  $\mu\text{M}$ . Resultaterne er vist i fig. 1.

Denne undersøgelse fastslog evnen hos SnMP in vitro til at inhibere dannelsen af bilirubin. Det var omtrent lige så effektivt i denne henseende som SnPP. Det har imidlertid overraskende vist sig, at SnMP in vivo er ca. 5-10 gange så effektiv  
25 som SnPP til sænkning af plasmabilirubin.

Denne sidstnævnte kendsgerning blev fastslået ved en undersøgelse, hvor SnMP blev indgivet én gang ved fødslen til nyfødte rotter ved subkutan indsprøjtning i et rumfang på 0,1 ml. Til fremstilling af opløsningen til parenteral indgift blev SnMP optaget i et lille rumfang 0,2 N natriumhydroxid, indstillet til pH 7,4 med 1N saltsyre og bragt op til slutrumfanget med 0,9% natriumchlorid. Den fremstillede og anvendte opløsning  
30 indeholdt en slutkoncentration af SnMP på 1  $\mu\text{mol/kg}$  legemsvægt i hvert 0,1 ml injektionsrumfang. Nyfødte kontrolrotter modtog 0,1 ml 0,9% natriumchlorid ved fødslen. Grupper af nyfødte  
35

(20 dyr) aflivedes på de tider, der er angivet på fig. 2. Den samlede mængde bilirubin i serum blev bestemt ved den metode, der er beskrevet af Roth, Clin. Chem. Acta, 17, 487-492, 1967. Indgift af SnMP forhindrede fuldstændig den øjeblikkelige og signifikante stigning i niveauerne af serumbilirubin, som forekom hos kontroldyrene 24 timer efter fødslen som vist i fig. 2.

Effektiviteten hos SnMP til at begrænse hyperbilirubinæmi hos rotten under anvendelse af hæm-forstadieforbindelsen  $\alpha$ -amino-levulinsyre (ALA) til at fremkalde gulsot 7 dage efter fødslen (Drummond & Kappas, J. Clin. Invest., 74, 142-149, 1984). ALA (50  $\mu$ mol/100 g legemsvægt) blev indgivet til diende 7 dage gamle nyfødte ved 0, 4 og 8 timer fremkaldte en ca. trefoldig stigning i serumbilirubinniveauer 24 timer efter den indledende indsprøjtning (fig. 3). En enkelt dosis SnMP (1  $\mu$ mol/kg legemsvægt) indgivet på klokkeslettet 0 formindskede i væsentlig grad den udtalte stigning i serumbilirubin fremkaldt af ALA (fig. 3). Desuden forhindrede indgift af SnMP stigningen i lever-hæm-oxygenase-aktivitet forbundet med indgift af ALA (fig. 3). Hæmoxygenase blev analyseret som beskrevet (J. Biol. Chem., 253, 2321-2326, 1978).

Det er derfor tydeligt, at SnMP på effektiv måde kan sænke hastigheden for katabolisme af hæm til det toksiske galdepigment, bilirubin. De her beskrevne undersøgelser repræsenterer den første anvendelse af SnMP til at undertrykke hyperbilirubinæmi hos nyfødte dyr, og de viser, at denne forbindelse er 5-10 gange kraftigere til undertrykkelse af neonatal gulsot end SnPP.

Til nyfødte pattedyr vil de terapeutiske præparater ifølge opfindelsen blive indgivet straks efter fødslen i en dosis fra 0,05 til 2,5  $\mu$ m/kg legemsvægt. Medens betydelige variationer fra dette område kan tolereres uden uacceptable skadelige virkninger, ses dette område at være det mest praktiske. Enhver af de sædvanlige parenterale indgiftsveje kan anvendes. Normalt

vil én injektion være tilstrækkelig til at opretholde bilirubinkoncentrationen på et ønsket lavt niveau, indtil barnet eller ungen når den alder, hvor metabolismen af hæg er i balance. Det foretrækkes imidlertid at overvåge serumbilirubinkoncentrationen og om nødvendigt anvende en forstærkningsdosis.

Hos voksne, der lider af seglcelleanæmi eller en anden tilstand, der er resultatet af forøget bilirubinkoncentration, er dosisenheden normalt mindre, da bilirubinkoncentrationen, bortset fra de mest akutte situationer, ikke er så høj som hos nyfødte. Standarddosen til voksne vil normalt være fra ca. 2 til 5 mg/kg legemsvægt. Fig. 4 viser forandringerne i levertryptophan-pyrrolase-aktivitet som følge af parenteral indgift af SnMP til rotter. Ved denne undersøgelse blev SnMP indgivet subkutant i et dosisniveau på 1  $\mu\text{mol/kg}$  legemsvægt til Sprague Dawley hanrotter (180-200 g). Kontrol dyr modtog et ækvivalent rumfang isotonisk saltvand. Vævspræparation af leverfraktioner til enzymatisk bestemmelse gennemførtes som beskrevet af Drummond og Kappas. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 78:6466-6470 (1981). Tryptophan-pyrrolase-aktiviteten bestemtes både i fravær (holoenzym) og i nærværelse (totalt enzym) af tilsat hæg (2 $\mu\text{m}$ ). Den sidstnævnte enzymaktivitet beregnedes ud fra den lineære fase af kynureindannelse. Den procentuelle hæg-mætning for tryptophanpyrrolase blev udtrykt som forholdet mellem holoenzym og total enzym ( $\times 100$ ). Hvert datapunkt på figuren repræsenterer middelværdien for bestemmelser hos 3-6 dyr.

Det vil bemærkes, at indsprøjtningen af den udvalgte dosis SnMP fremkaldte en udtalt og hurtig stigning i den procentuelle hæg-mætning og den resulterende tryptophan-pyrrolase-aktivitet, idet der blev opnået omtrent 80% mætning på to timer.

Det er interessant at bemærke, at den indledende høje aktivitet opretholdes i et længere tidsrum end det indledende niveau opretholdes med SnPP.

De på fig. 4 viste resultater fastslår tydeligt SnMP's evne til at kontrollere tryptophan-pyrrolase-aktivitet og dermed kontrollere hastigheden for metabolisme af tryptophan i leveren.

5

En terapeutisk dosis af SnMP til anvendelse til at kontrollere tryptophanmetabolisme er den samme som den, der anvendes til at kontrollere hægmetabolisme, men virkningen varer længere.

10 Det er blevet iagttaget, at når hæg indgives alene til dyr, såsom rotter, sker der en stor udføring af bilirubin med galden (mono- og diglucuronid-former) med en ringe udtømmning af overskydende hæg. Når SnMP indgives med hæg til disse dyr, vil bilirubintoppen falde, hvilket viser en inhiberet omdannelse  
15 af hæg til galdepigmentet, medens udtømmningen af hæg vil stige.

Indgift af SnMP til rotter med en kanyle indført i galdegangen vil give en stigning i udføringen af jern med galden. Det er således klart, at indgivelse af SnMP til pattedyr forøger galdeudskillelsen af overskydende hæg og således også dets indeholdte jernatom. Det er ligeledes klart, at det overskud af hæg, der akkumulerer, når hastigheden for dannelse af bilirubin nedsættes ved indgivelse af SnMP, udskilles i galden og  
25 ikke lagres i væv. Nærmere bestemt ses det klart, at indgivelse af SnMP til pattedyr, der lider af et akut eller kronisk overskud af hæg eller jern, vil forøge den hastighed, hvormed hæg eller jern vil blive udskilt i tarminholdet.

30 Dosisområdet for SnMP anvendt til at forøge den hastighed, hvormed hæg udskilles, er ca. den samme som den, der anvendes til de ovennævnte formål.

Terapeutiske præparater ifølge opfindelsen vil blive fremstillet ved de sædvanlige procedurer, der anvendes til sådanne  
35 formål. De sædvanlige farmaceutiske bærere til parenteral indgift kan anvendes, såsom vandige medier, som er gjort isoto-

niske ved tilsætning af natriumchlorid, glucose eller andre opløste standardstoffer. Typisk vil præparaterne være pufret, f.eks. med en fosfatpuffer til en pH-værdi på ca. 7 til 8, fortrinsvis 7,4 til 7,5. Koncentrationen af SnMP i præparatet vil være fra 1 til 250  $\mu\text{m/liter}$ , således at det kan dannes til dosisenhedsformer, der er passende til at give en dosis på fra 0,01 til 2,5  $\mu\text{g/kg}$  legemsvægt. Således vil dosisenheder normalt indeholde fra 0,01  $\mu\text{m/ml}$  til 2,5  $\mu\text{m/ml}$  opløsning.

10 Ved indgivelse af tin-mesoporphyrin kan man hos pattedyr, indbefattet mennesker, nedsætte metabolismehastigheden for hæg, forøge den hastighed, hvormed hæg udskilles, og forøge den hastighed, hvormed tryptophan metaboliserer i leveren. Som eksempler på behov for en forøget hastighed for hæg-udskillelse hos pattedyr, inklusive mennesker, kan nævnes akut eller kronisk hæmolyse, lysis af røde blodlegemer forårsaget ved udsættelse for et skadeligt kemisk miljø eller skadelig miljøpåvirkning, et behov fremkaldt ved overdrevent indgivelse af hæg, akut jernforgiftning, kronisk jernoverbelastning, talassæmi og seglcelleanæmi.

P a t e n t k r a v .  
-----

25 1. Tinmesoporphyrin.

2. Farmaceutisk præparat til parenteral indgift, k e n d e t e g n e t ved, at det indeholder tin-mesoporphyrin og en farmaceutisk acceptabel bærer.

30

3. Farmaceutisk præparat i dosisenhedsform til parenteral indgift, k e n d e t e g n e t ved, at det indeholder tin-mesoporphyrin i en koncentration på 1-250  $\mu\text{m/liter}$  i en farmaceutisk acceptabel bærer.

35

Konkurrerende inhibering af h m-oxygenase med  
Sn-mesoporphyrin

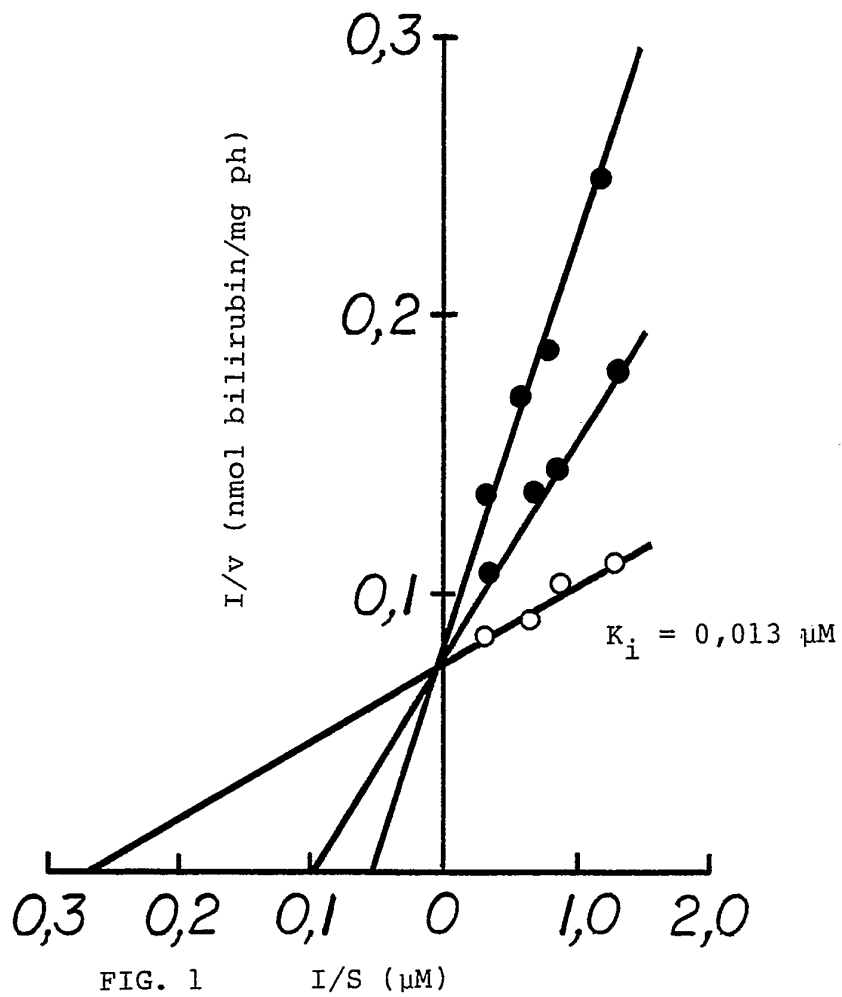
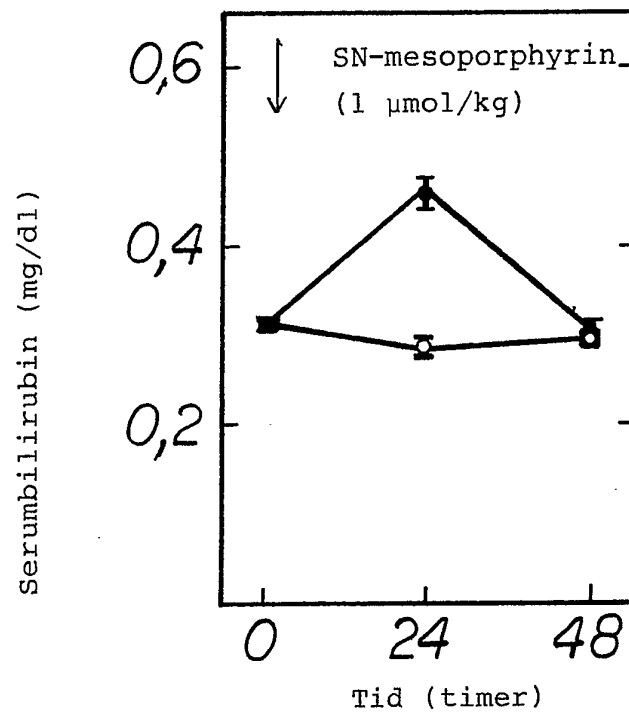


FIG. 1

 $I/S$  ( $\mu\text{M}$ )

Sn-mesoporphyrins virkning på hyperbilirubinæmi  
hos nyfødt rotte

FIG. 2



Sn-mesoporphyrins virkning på ALA-fremkaldt hyperbilirubinæmi og lever-hæm-oxygenase-aktivitet hos 7 dage gamle nyfødte

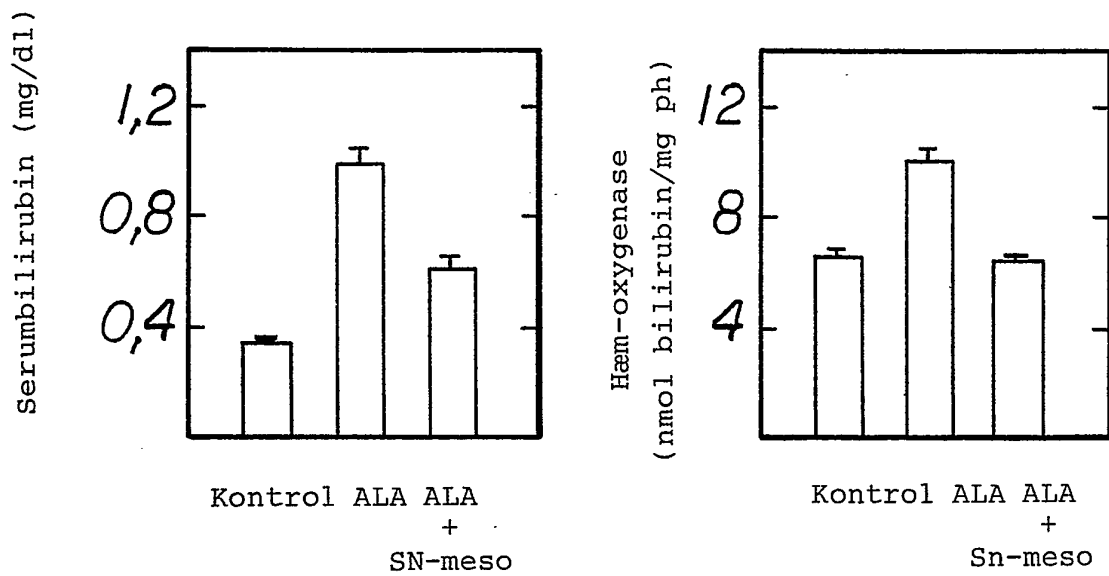


FIG. 3

Sn-mesoporphyrins virkning på  
hæm-mætning for tryptophan-pyrrolase  
og hæm-oxygenase-aktiviteten i lever

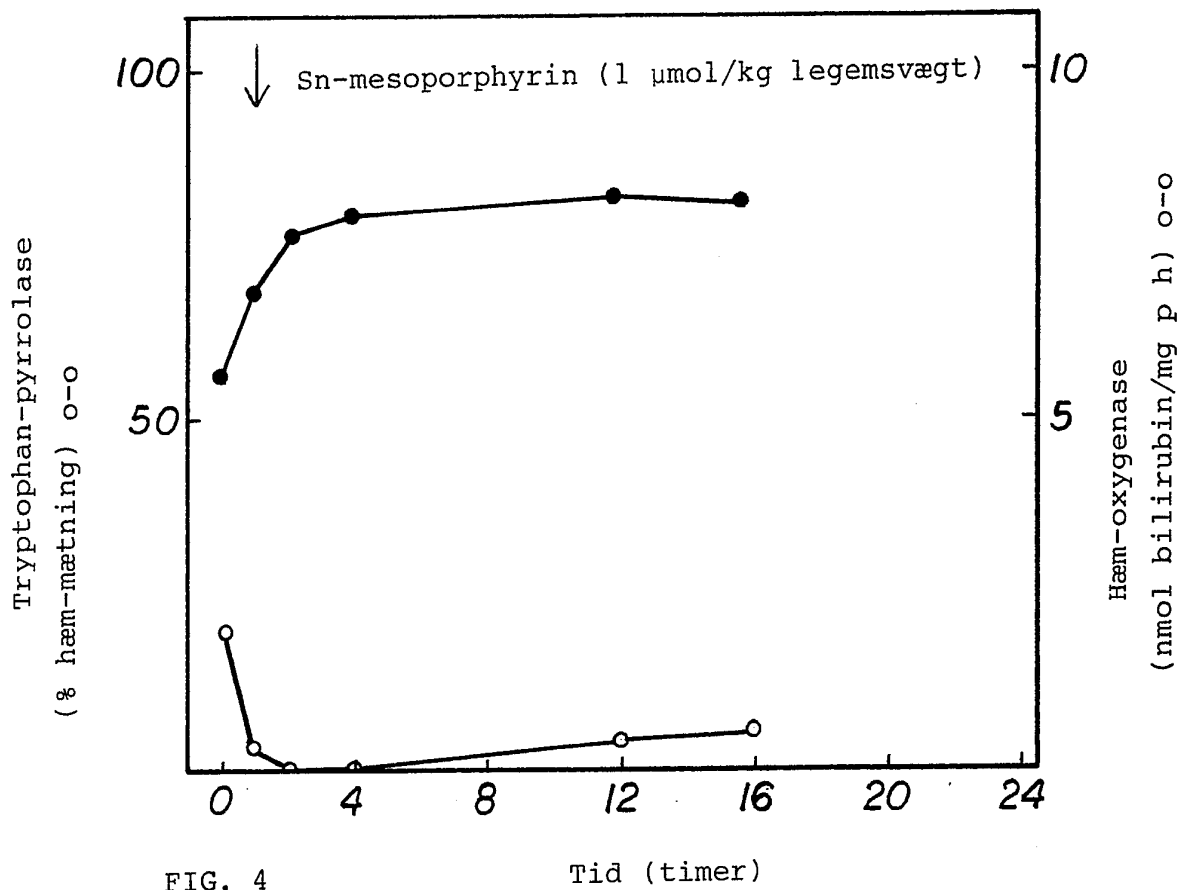


FIG. 4

Tid (timer)