



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1685227 B

(45) 授权公告日 2013.09.04

(21) 申请号 02829666.4
(22) 申请日 2002.08.26
(85) PCT申请进入国家阶段日
2005.03.25
(86) PCT申请的申请数据
PCT/US2002/026989 2002.08.26

exes. *Arzneim-Forsch/Drug Research* 34
11. 1984, 34(11), 1556-1557.

RICHARD LAWRENCE. Development and
comparison of Iron Dextran Products.
*PDA Journal of Pharmaceutical Science
& Technology* 52 5. 1998, 52(5), 191-192.

审查员 郑瑜

(87) PCT申请的公布数据
W02004/019032 EN 2004.03.04
(73) 专利权人 维福(国际)股份公司
地址 瑞士圣加兰
(72) 发明人 M·J·赫勒内克 R·A·朗格
R·P·劳伦斯
(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所
11247
代理人 黄革生 林柏楠

(51) Int. Cl.
G01N 33/20 (2006.01)

(56) 对比文件
Erni I., Oswald N., Rich H. W.,
Schneider W.. *Chemical Characterization
of Iron(III)-Hydroxide-Dextrin Compl*

权利要求书1页 说明书7页 附图1页

(54) 发明名称
含铁制剂的生物等效性试验

(57) 摘要
本发明描述了评价铁补充剂制剂、特别是蔗糖铁制剂中铁的生物等效性的方法,该方法基于将制剂样品中的铁(III)还原为铁(II)的动力学。还描述了质量控制方法和相关的试剂盒。

1. 测定铁 - 碳水化合物络合物中铁的相对生物等效性的方法, 该方法包括下述步骤:
使络合物与还原剂接触;
测定铁碳水化合物溶液中不少于 75% 的胶体氢氧化铁被还原的时间 (以分钟表示),
即 T_{75} ,
其中 T_{75} 小于 20 分钟表明当施用于个体时络合物中的三价铁具有生物等效性。
2. 根据权利要求 1 中所述的方法, 其中还获得 $\text{Log}(\text{三价铁络合物胶体浓度}\%) - \text{时间}$ 的还原反应图, 并且其中还原反应图具有相关系数不低于 0.98 的绝对线性回归表明当施用于个体时络合物中的三价铁胶体具有生物等效性。
3. 根据权利要求 1 和 2 任意一项中所述的方法, 其中三价铁 - 碳水化合物络合物胶体中的碳水化合物包括选自右旋糖酐、糊精、葡糖酸盐、山梨醇和蔗糖中的至少一种。
4. 根据权利要求 1 或 2 中所述的方法, 其中碳水化合物包括蔗糖。
5. 根据权利要求 1 或 2 中所述的方法, 其中还原剂包括选自还原性黄素单核苷酸、连二亚硫酸盐、巯基乙酸盐、氢醌、乳酸或乳酸盐、柠檬酸或柠檬酸盐、碳酸氢盐、丙酮酸盐、琥珀酸或琥珀酸盐、果糖、半胱氨酸、山梨醇和抗坏血酸中的至少一种。
6. 根据权利要求 1 或 2 中所述的方法, 其中还原剂包括抗坏血酸。
7. 根据权利要求 1 中所述的方法, 其中还原剂存在的量足以使络合物的还原基本上完全。
8. 根据权利要求 1 中所述的方法, 其中还原剂存在的量为相对于铁 - 碳水化合物络合物至少约 50 倍过量。
9. 根据权利要求 1 或 2 中所述的方法, 其中还原剂在溶液中且该溶液具有酸性 pH。
10. 根据权利要求 9 中所述的方法, 其中溶液的 pH 为约 1.0 至约 4.0。
11. 通过测定相对生物等效性来鉴别铁 - 碳水化合物络合物批次的方法, 该方法包括下述步骤:
制备三价铁 - 碳水化合物络合物胶体批次; 和
进行权利要求 1 至 10 任意一项中所述的方法。

含铁制剂的生物等效性试验

发明领域

[0001] 本发明涉及基于将制剂样品中的铁(III)还原为铁(II)的动力学来评价铁补充剂制剂、特别是铁-碳水化合物络合物中铁的生物等效性的快速方法。本发明还涉及质量控制方法和相关的试剂盒。

[0002] 发明背景

[0003] 右旋糖酐铁被研制用于治疗铁缺乏病症,最初其经肌肉注射施用于不能耐受各种口服铁盐制剂的缺铁性贫血患者。参见例如Lawrence,“右旋糖酐铁产品的研制和比较”PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 52(5):190-197(1998)。后来,右旋糖酐铁也经静脉内施用,并且发现可产生相似的有益效果。

[0004] 已经研制出多种含铁制剂。静脉内注射胶体氢氧化铁制剂、特别是蔗糖铁(iron sucrose)在临床上适用于治疗接受补充红细胞生成素治疗、进行长期血液透析的患者的缺铁性贫血。

[0005] 蔗糖铁被制备成胶体混悬液并作为前药施用,其被网状内皮系统的细胞摄取,释放出铁离子。铁离子与运铁蛋白结合,运铁蛋白进而将其转运至骨髓用于红细胞生成或者转运至铁蛋白和骨髓、脾和肝中的铁贮存池。

[0006] 铁的生理学和代谢

[0007] 人体以铁蛋白和血铁黄素形式贮存三价铁。铁蛋白包括含有贮存腔的蛋白质外壳,所述贮存腔用于容纳组成约为 $[(\text{FeOOH})_8(\text{Fe})\text{OPO}_3\text{H}_2]_n$ 的多核氢氧化铁/磷酸铁核。铁蛋白的蛋白质外壳、即脱铁铁蛋白包括24个多肽亚单位,所述的多肽亚单位形成平均分子量为约440,000的脱铁铁蛋白分子。脱铁铁蛋白外壳的直径约13纳米(**130Å**),内腔约7纳米(**70Å**)。

[0008] 铁蛋白的蛋白质壳、即脱铁铁蛋白在结合和氧化二价铁中作为亚铁氧化酶发挥作用,然后所述的二价铁作为多核氢氧化铁/磷酸铁核贮存在蛋白质壳的空腔中。铁蛋白可含有多达4,500个聚合的铁离子,整个分子的分子量为700,000至800,000。铁蛋白分子中30%以上的重量可以是铁。

[0009] 当可利用的铁的量超过铁蛋白的离子贮存机制时,可形成称为血铁黄素的聚集的铁蛋白,其为单核细胞-巨噬细胞系统的正常成分。血铁黄素包括失去其部分蛋白质壳并聚集的铁蛋白分子。血铁黄素构成正常铁贮存量的约三分之一,作为不溶性颗粒,其在网状内皮系统的细胞中积聚。

[0010] 铁蛋白是水溶性的,并且可通过渗透作用进入血流。铁蛋白的正常血清水平取决于性别/年龄,为40至160ng/mL。据认为,在血流中铁蛋白缓慢释放出二价铁和还原剂如还原性黄素单核苷酸及少量的抗坏血酸。二价铁被血浆铜蓝蛋白氧化为三价铁,然后与血蛋白脱铁运铁蛋白紧密结合形成运铁蛋白。运铁蛋白的分子量为约76,000,每个分子含有两个铁离子结合位点。

[0011] 当施用于患者时,蔗糖铁络合物(或其它例如用葡糖酸盐、右旋糖酐、山梨醇或糊精制备的三价铁胶体)作为颗粒被网状内皮系统的巨噬细胞从血流中除去并代谢,以补充

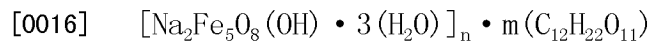
机体的血铁黄素、铁蛋白和运铁蛋白的铁贮存。从血流中除去的速率取决于胶体氢氧化铁的粒径和组成。

[0012] 铁碳水化合物络合物的合成

[0013] 铁碳水化合物络合物如蔗糖铁包含与蔗糖络合的胶体氢氧化铁颗粒（即核）。这些铁核通过将氯化铁用碱中和至 pH 为 2 而制得。在该 pH 下，饱和氢氧根离子使得形成胶体氢氧化铁，其在形成后与适宜的碳水化合物如蔗糖原位络合。铁核的结构遵循经典的配位化学。碳水化合物通过其羟基替换与铁核外表面结合的水分子而与铁核络合。

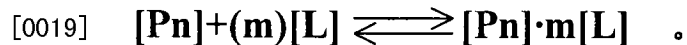
[0014] 铁核与碳水化合物之间的结合是非共价的分子间力，例如铁核表面铁原子的部分正电荷对碳水化合物羟基的偶极矩负端（negative dipolemoment）的吸引力。

[0015] 例如，蔗糖铁的分子量 (M_w) 为约 34,000 至 60,000 道尔顿，其分子式如下：

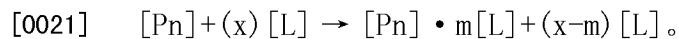


[0017] 其中 n 是铁聚合度，m 是与多核聚合铁核 $[\text{Na}_2\text{Fe}_5\text{O}_8(\text{OH}) \cdot 3(\text{H}_2\text{O})]_n$ 络合的蔗糖分子 ($\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{11}$) 数。

[0018] 在溶液中，在多核聚合铁核 (Pn) 与其增溶配体 (L) 之间存在平衡：



[0020] 为了确保得到稳定的水溶性铁络合物，需要过量的增溶配体，该平衡如下：



[0022] 合成该铁碳水化合物络合物的优选方法例如由 Lawrence 等人在公布的 PCT 申请 WO 97/11711(1997) 中进行了描述。

[0023] 铁碳水化合物均一性的评价

[0024] 通过在右旋糖酐存在下中和氯化铁制得的右旋糖酐铁络合物具有相似的结构式，然而氢氧化铁核的聚合度有差异。参见例如 Lawrence(1998)。Lawrence 的论文还讨论了通过评估还原降解动力学来评价右旋糖酐铁络合物的粒径均一性的方法。对三种来自不同厂商的右旋糖酐铁产品的评价进行描述后，该论文报道称它们之间在所测定的每种物理和化学参数上均有显著差异。

[0025] 右旋糖酐铁颗粒的生物等效性测定

[0026] 如上述所指出的，市售铁补充剂制剂为络合物的胶体混悬液。例如，根据关于 Luitpold 制药公司的蔗糖铁注射剂的 USP 专论（在 2002 年 7/8 月的 USP 25 第 2 增补本中出版），该制剂的 pH 被控制，除了铁和蔗糖组分外其还含有一定量的颗粒物。Erni 等人，“氢氧化铁 (III)-糊精络合物的化学性质”，Arzneim.-Forsch./Drug Res. 34(11) : 1555-1559(1984) 报道了糊精铁 (III) 络合物的市售制剂之间的比较。该论文指出铁 (III) 的水解产物在其结构、形态和化学性质上有很大差异，这取决于它们形成的条件和其它因素。注意力集中于该水解产物的性质而非铁的氧化状态——即铁 (II) 与铁 (III) 的比较。

[0027] Erni 等人讨论了铁 (III) 还原的动力学分析，将其与单分散体系中的粒径分布和表面积 / 体积比相关联并与多分散体系进行了比较。参见例如 1556-57 页的章节 2.3 和 3.2。抗坏血酸、柠檬酸、磷酸和山梨醇是 Erni 等人使用的几种还原剂。还讨论了当为口服制剂时的生物利用度；然而，值得注意的是，这些作者得出下述结论：单独的化学试验不能预计生物利用度，因为它们不能模拟肠内复杂的化学环境（参见第 1559 页）。

[0028] 其它已知的方法采用络合物的分子量分布来与其生物利用度相关联。然而，这种

分布似乎根据分子量分析中所用的方法、试验方案和标准而有所变化。参见例如 Lawrence 等人的 PCT W097/11711。

[0029] FDA 在 <http://www.fda.gov/cder/guidance/1713bp1.pdf> 上提供了通过溶出试验体外测定速释固体口服剂型的通用指导原则,其标题为“工业指导原则:速释固体口服剂型的溶出试验”。

[0030] 因此,尽管文献中已经基于含铁络合物的还原降解动力学报道了对其粒径分布的评价,但文献似乎未确定在粒径分布与生物等效性之间有任何特定相关性。确实,迄今仍未定义特定的动力学参数如 T_{75} 并将其与生物等效性相关联。因此,所需要的是一种能可靠且稳定地测定含铁组合物的生物等效性的准确、廉价的方法,以及所述测定的质量控制标准。该方法还应最优化铁补充剂制剂并进行产品的批间比较。

[0031] 发明概述

[0032] 在人体内,铁的代谢和转运包括一系列的氧化/还原反应,其中铁的价态在二价态和三价态之间来回改变。为了控制和监测蔗糖铁络合物的批间生物等效性,已经研发了一种体外试验来测定胶体氢氧化铁由三价铁还原为二价铁的速率。当铁被还原时,胶体氢氧化铁核解离,并且胶体氢氧化铁核解离的速率与其粒径成正比。此外,对粒径均匀(即单分散的)且组成均一的氢氧化铁核而言,其还原速率符合一级动力学。

[0033] 在本发明的一个优选实施方案中,用加入生理盐水中的过量抗坏血酸作为体外试验的还原剂。抗坏血酸 ($C_6H_8O_6$) 如下将铁核的三价铁 (Fe^{3+}) 还原为二价铁 (Fe^{2+}):

[0034] $2[(Fe(OH)_3)(P_{n-1})] + C_6H_8O_6 \rightarrow 2Fe(OH)_2 + 2(P_{n-1}) + C_6H_6O_6 + 2H_2O$

[0035] 抗坏血酸被氧化为脱氢抗坏血酸 ($C_6H_6O_6$), 氢氧化铁 ($Fe(OH)_3$) 被还原为氢氧化亚铁 ($Fe(OH)_2$)。

[0036] 胶体氢氧化铁络合物为暗红色至棕色溶液,于 450nm 有强吸收带。当还原为氢氧化亚铁时,颜色消失,导致吸收度下降。这种褪色(或解离)可在设定为 450nm 的控温 ($37 \pm 1^\circ C$) UV/Vis 分光光度计中容易地监测。

[0037] 在本发明的另一个实施方案中,通过将络合物用适宜的还原剂还原,使用铁-碳水化合物络合物还原的 T_{75} 时间来测定相对生物等效性。如果其 T_{75} 还原时间不超过 20 分钟并且其还原反应的“Log(三价铁浓度百分数)”对“时间”图为线性、相关系数绝对值不低于 0.98,则符合蔗糖铁制剂的优选的生物等效性标准。

[0038] 本发明的其它特征、优点和实施方案在以下的发明详述和权利要求中给出或参考其是显而易见的。此外,应当理解的是:以上的发明概述和以下的发明详述均是示范性的,其用于进一步解释而非限制本发明所要求保护的范围。

[0039] 发明详述

[0040] 本发明部分地基于下述发现:铁-碳水化合物络合物、特别是蔗糖铁制剂中的铁的生物等效性可通过评价含铁(III)络合物的还原降解动力学而被有效地测定。具体而言,本发明人已经发现:给定制剂的还原时间与生物等效性有效相关。由于还原动力学是络合物粒径分布的函数,因此对这些动力学进行分析使测定粒径分布成为可能。而粒径分布可进而被用于测定生物等效性。该方法可减少分析时间,并可显著降低其制备过程中和制备后与铁补充剂制剂的生物等效性评价有关的费用。

[0041] 本发明涉及测定铁-碳水化合物络合物中铁的相对生物等效性的方法,该方法通

过使络合物与还原剂接触、测定络合物的还原动力学并将这些动力学与生物等效性已知的标准组合物的还原动力学进行比较来进行。

[0042] 本发明还包括测定铁-碳水化合物络合物中铁的相对生物等效性的方法,该方法通过使络合物与还原剂接触、测定络合物还原动力学的 T_{75} 来进行。 T_{75} 小于约 20 分钟表明当施用于个体时络合物中的铁具有有效的生物等效性。优选 T_{75} 小于约 18 分钟,更优选 T_{75} 为约 9 至约 18 分钟。

[0043] 优选铁-碳水化合物络合物由碳水化合物制成,例如右旋糖酐、糊精、葡糖酸盐、山梨醇和蔗糖。最优选铁-碳水化合物络合物为蔗糖铁。

[0044] 该创造性的方法可使用任何数量的适宜的还原剂,包括例如还原性黄素单核苷酸、连二亚硫酸盐、巯基乙酸盐、氢醌、乳酸或乳酸盐、柠檬酸或柠檬酸盐、碳酸氢盐、丙酮酸盐、琥珀酸或琥珀酸盐、果糖、半胱氨酸、山梨醇,尤其优选的是抗坏血酸。还原剂存在的量应足以使还原反应完全,或者至少是基本上完全,优选的量为相对于铁-碳水化合物络合物约 50 倍过量。还优选使用在溶液中的且具有酸性 pH 的还原剂,最优选溶液 pH 为约 1.0 至约 4.0。

[0045] 本发明还包括用于测定铁-碳水化合物络合物生物等效性的创造性的质量控制装置。该创造性的装置以计算机监测生产系统为特征,该系统可监测胶体氢氧化铁与碳水化合物在不同反应阶段的反应产物的还原动力学。

[0046] 该产物优选使用还原剂如抗坏血酸还原。优选地,还原剂存在的量足以使还原反应完全,或者至少是基本上完全。更优选地,还原剂存在的量为相对于产物至少约 50 倍过量。还优选的是在溶液中的且具有酸性 pH 的还原剂,尤其优选的是溶液 pH 为约 1.0 至约 4.0。

[0047] 该产物优选是铁与碳水化合物的络合物,所述的碳水化合物选自右旋糖酐、糊精、葡糖酸盐、山梨醇和蔗糖。当碳水化合物为蔗糖时是特别优选的。

[0048] 本发明还涉及鉴别基本上具有相同的生物等效性的铁-碳水化合物络合物批次的质量控制方法。该方法包括制备铁-碳水化合物络合物、使用上述方法测定所选择批次的铁-碳水化合物络合物的还原动力学并鉴别符合生物等效性已知的标准组合物的还原动力学的铁-碳水化合物络合物批次。

[0049] 本发明还包括用于评价蔗糖铁络合物的生物等效性的试剂盒,该试剂盒使用容纳蔗糖铁络合物样品的容器、测定蔗糖铁络合物的还原动力学的手段和将该还原动力学与已知的标准蔗糖铁络合物的生物等效性相关联的手段。

[0050] 定义

[0051] “生物利用度”意指口服施用于个体后给定量的药物活性成分的生理利用度,与药物的化学浓度或效价不同。

[0052] “生物等效性”意指一种药物与该药物或另一种药物的标准品或另一种制剂相比具有基本相似的活性性质。

[0053] “ T_{75} ”或“ T_{75} 间期”或“ T_{75} 还原时间”意指蔗糖铁溶液中不少于 75% 的胶体氢氧化铁被还原(即解离)的时间(以分钟表示)。

[0054] 鉴于前述讨论,以下给出的具体实施例仅用于解释本发明,而非旨在限制本发明的范围。其它通用和特定的内容对本领域技术人员而言是显而易见的。

[0055] 实施例

[0056] 每天制备贮备液。通过称取 9.00g 氯化钠至 1000mL 容量瓶中并加纯化水至刻度制备 0.9% 氯化钠稀释溶液（溶液 A）。然后将该溶液在水浴中保持在 37℃。

[0057] 抗坏血酸贮备液（溶液 B）如下制备：称取约 8.8g 抗坏血酸至 50mL 容量瓶中，然后加入需要量的溶液 A。同样将该溶液保持在 37℃。

[0058] 蔗糖铁贮备液如下制备：将 5.0mL 样品转移至 50mL 容量瓶中，然后加纯化水至刻度。同样将该溶液保持在 37℃。

[0059] 监测反应的一般步骤是：将 20.0mL 溶液 A、4.0mL 溶液 B 和 1.0mL 蔗糖铁贮备液加入 25mL 容量瓶中。将该溶液充分混合，然后取适量转移至在设定为 37℃ 的控温 UV/Vis 分光光度计中的 1cm 石英池中。以 1 分钟的时间间隔测定在 450nm 下的吸收，总反应时间为 80 分钟。使用溶液 A 作为空白。

[0060] 用以下方程式计算给定测定时间的三价铁浓度百分数：

[0061] $100 \times [(吸收度测定值 - 吸收度终值) / (吸收度初始值 - 吸收度终值)]$ 。

[0062] 如果 T_{75} 还原时间不超过 20 分钟且 60 分钟内的“Log（三价铁浓度百分数）”对“时间”图为线性、相关系数不低于 0.98，则蔗糖铁溶液符合其生物等效性标准。

[0063] 实施例 1：体外试验在控制半成品蔗糖铁溶液中的应用：

[0064] 在约为 7 的中性 pH 下，使饱和氯化铁溶液与 10% w/v 碳酸钠溶液接触。将所得胶体氢氧化铁凝胶用足量纯化水洗涤以除去作为反应副产物存在的所有痕量氯化钠。

[0065] 将足量饱和蔗糖溶液加入胶体氢氧化铁凝胶中，加入体积等于使最终溶液含有约 4.0% w/w 铁元素的体积。用氢氧化钠将溶液的 pH 调至 10.7，并将溶液于 90℃ 下混合 36 小时。采集过程中的 QC 样品用于测定 pH、铁含量和进行体外生物等效性试验。如果结果在允许限度内，则加入纯化水调节溶液体积，使最终铁含量为约 4.0% w/w 铁元素，然后经 0.2 微米膜过滤。

[0066] 用含 3.7% w/w 铁元素的半成品蔗糖铁溶液获得了以下体外试验结果：

[0067] 表 1：半成品蔗糖铁溶液的体外试验

[0068]	时间（分钟）	于 450nm 的吸收度	LOG（三价铁浓度百分数）
[0069]	0.0	1.5154	2.000
[0070]	5.0	0.9493	1.792
[0071]	10.0	0.5762	1.568
[0072]	15.0	0.3369	1.320
[0073]	20.0	0.2012	1.071
[0074]	25.0	0.1312	0.849
[0075]	30.0	0.0934	0.656
[0076]	35.0	0.0708	0.479
[0077]	40.0	0.0565	0.313
[0078]	45.0	0.0463	0.137
[0079]	50.0	0.0402	-0.018
[0080]	55.0	0.0348	-0.224
[0081]	60.0	0.0315	-0.425
[0082]	65.0	0.0292	---

[0083]	70.0	0.0276	---
[0084]	75.0	0.0267	---
[0085]	80.0	0.0259	---
[0086]	回归结果：		
[0087]	常数 (b)：	1.93237	
[0088]	估计值 Y 的标准误差：	0.05684	
[0089]	R ² ：	0.99514	
[0090]	相关系数：	0.99757	
[0091]	测定次数：	13	
[0092]	自由度：	11	
[0093]	X 系数 (m)：	-0.04001	
[0094]	系数的标准误差：	0.00084	

[0095] 图 1 的回归结果证明：三价铁的还原为线性，相关系数为 0.99757。这表明该半成品蔗糖铁溶液的胶体氢氧化铁核的还原符合一级动力学，其中用以下方程式计算 T₇₅：

$$[0096] \quad T_{75} = (1.3979 - b) / m$$

[0097] 其中：“1.3979”为在 75% 还原时间点（即三价铁浓度百分数 = 25%）的三价铁浓度百分数的对数值，“b”为常数，“m”为 X 系数。

[0098] 使用由图 1 的线性回归得到的“b”和“m”值，发现该半成品蔗糖铁溶液的 T₇₅ 为 13.36 分钟。

[0099] 实施例 2：体外试验在控制适于注射使用的蔗糖铁溶液中的应用

[0100] 通过将实施例 1 中所述的半成品溶液用注射用水稀释至铁元素终浓度为 20mg/mL 制备适于注射使用的蔗糖铁溶液。将所得溶液的 pH 用氢氧化钠调节至 10.8，然后混合均匀。将该溶液通过不锈钢供应线转移并经过两个串联的无菌 0.2 微米过滤器装置过滤至无菌灌装瓶中。过滤器和灌装瓶在洁净度恒定为 100 级的指定的灌装室内置于层流下。

[0101] 在灌装期间使用的所有装置均进行鉴定、灭菌并记录。将瓶塞洗涤、硅化处理、除热原并灭菌。玻璃器皿用去离子水洗涤并最后用注射用水漂洗，然后除热原。

[0102] 小瓶灌装器位于环境控制为 10,000 级的洁净室内的 100 级层流工作台内。在小瓶灌装器正上方的 HEPA 过滤器提供了无形的无菌、无颗粒空气墙以防止污染。在灌装完成后，将产品在高压灭菌锅内于 100°C 下加热处理 35 分钟。

[0103] 用适于注射使用的含 20mg/mL 铁元素的铁蔗糖溶液获得了以下体外试验结果：

[0104] 表 2：注射用蔗糖铁溶液的体外试验

[0105]	时间（分钟）	于 450nm 的吸收度	Log（三价铁浓度百分数）
[0106]	0.0	0.9735	2.000
[0107]	5.0	0.5382	1.735
[0108]	10.0	0.2859	1.444
[0109]	15.0	0.1650	1.179
[0110]	20.0	0.1050	0.944
[0111]	25.0	0.0745	0.748
[0112]	30.0	0.0552	0.553

[0113]	35.0	0.0432	0.364
[0114]	40.0	0.0351	0.164
[0115]	45.0	0.0314	0.030
[0116]	50.0	0.0270	-0.215
[0117]	55.0	0.0250	-0.399
[0118]	60.0	0.0235	-0.617
[0119]	65.0	0.0220	---
[0120]	70.0	0.0215	---
[0121]	75.0	0.0207	---
[0122]	80.0	0.0212	---

[0123] 回归结果：

[0124]	常数：	1.87588
[0125]	估计值 Y 的标准误差：	0.06695
[0126]	R ² ：	0.99395
[0127]	相关系数：	0.99697
[0128]	测定次数：	13
[0129]	自由度：	11
[0130]	X 系数：	-0.0422
[0131]	系数的标准误差：	0.00099

[0132] 与实施例 1 相同,图 2 的回归结果证明:三价铁的还原为线性,相关系数为 0.9969,这表明该适于注射使用的蔗糖铁溶液的还原符合一级动力学。用以下方程式计算 T₇₅：

[0133] $T_{75} = (1.3979 - b) / m$ ；

[0134] 发现其为 11.32 分钟。

[0135] 虽然已经参考上述实施例详细描述了本发明,然而应当理解:可不背离本发明的宗旨进行各种修改。因此,本发明仅由所附的权利要求所限定。本申请中提及的所有引用的专利和出版物在此处全文引入作为参考。

Log (三价铁浓度百分数) ~时间

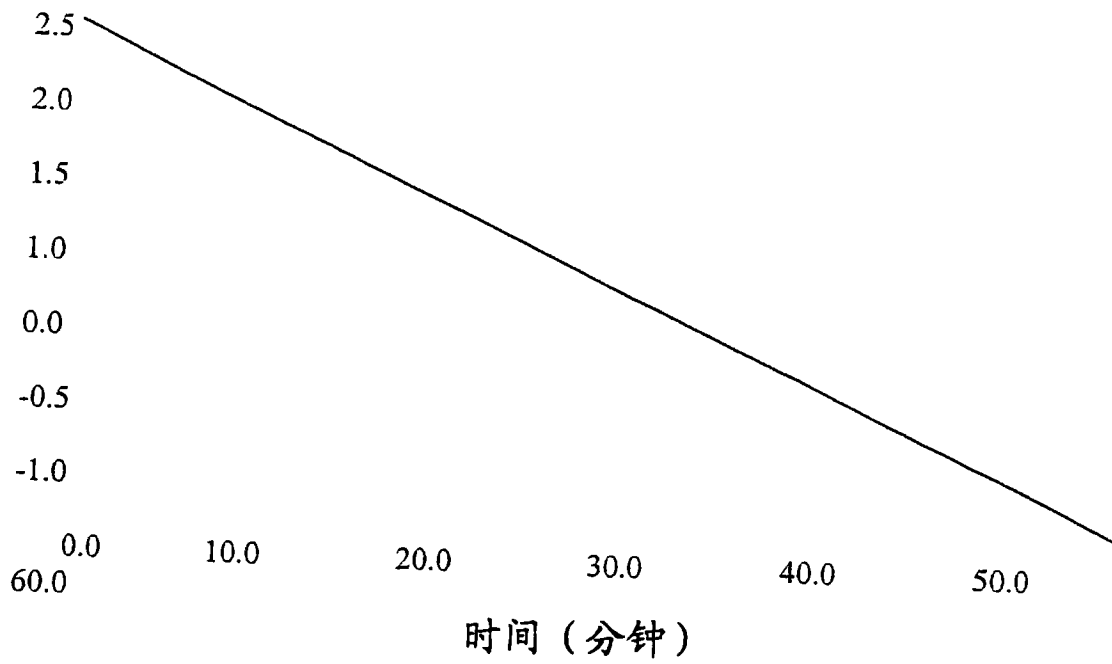


图 1 :

Log (三价铁浓度百分数) ~时间

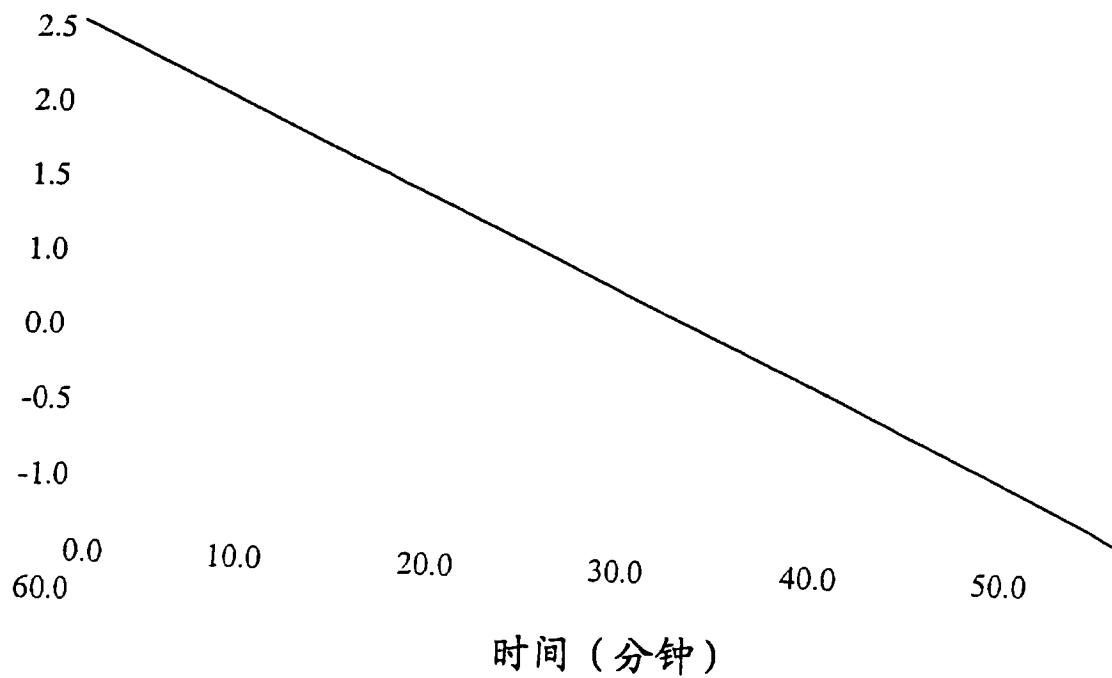


图 2 :