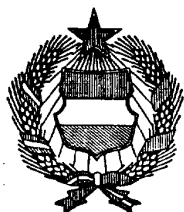


(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

B

A bejelentés napja: (22) 82. 10. 15.

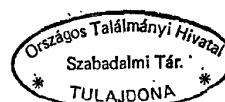
(21) 3281/82

A közzététel napja: (41) (42) 1984. 05. 28.

Megjelent: (45) 1988. 04. 29.

(11) 187 167

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO₄
C 07 F 15/02;
A 61 K 33/26



Feltalálók(k): (72)

dr. BURGER Kálmán 40%, dr. TAKÁCSI NAGY Géza 15%, okl. gyógyszerészek, dr. BENKE Béla 15%, ARACS Jánosné 15%, okl. vegyészmérnökök, Budapest, dr. ZAY István okl. gyógyszerész 15%, Gödöllő

Szabadalmas: (73)

Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt., Budapest

(54) ELJÁRÁS GYÓGYÁSZATI CÉLÚ, ÚJ TÍPUSÚ POLINUKLEÁRIS VAS(III)-VEGYESKOMPLEX
HATÓANYAGÚ OLDAT ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány eljárás újtípusú vas(III)-vegyes komplex hatóanyagtartalmú injekciós készítmény előállítására, amely abban áll, hogy frissen készített vas(III)-acetát-oldat egységnyi mennyiségét 100 mg/ml Fe^{3+} -tartalomra számított 0,5–1,0 ekvivalensnyi (160–360 mg/ml) cukorsavval vagy 0,25–0,5 ekvivalensnyi (80–220 mg/ml) cukorsav és 0,25–0,5 ekvivalensnyi (140–200 mg/ml) dextrán elegyével reagáltatják, a reakció során felszabadult ecetsavat előnyösen vízgőzdesztillációval eltávolítják, a kívánt 10–200 mg/ml Fe^{3+} -koncentrációt adott esetben vákuumdesztillációval beállítják, majd az oldatot sterilizálják.

A találmány tárgya eljárás új típusú, elektromosan semleges polinukleáris vas(III)-vegyes komplex hatóanyag gyógyszerészeti célú oldat előállítására.

Ismert, hogy az ún. vashiány betegség gyógyítására alkalmazott vaskészítmények száma igen nagy. Jelentős vashiány esetén parenterális vasbevitelre is sor kerülhet. Ionos állapotú vas parenterálisan nem adható, mert a Fe^{3+} -ion a fehérjéket kicsapja. A parenterális célra alkalmazott készítmények szerves vas-komplexeiket tartalmazzák. A készítményeknek a humán célokra túl jelentős állatgyógyászati szerepük van.

Az eddig injekciós oldat céljára alkalmazott vas-komplexe kialakítását és az oldat kémhatásának beállítását erős lúggal biztosították (Ilyenek például a 665 410 számú kanadai szabadalmi leírásban, ill. az 52 363 számú egyiptomi szabadalmi leírásban ismertetett eljárások.). Az eljárások legfőbb hátránya, hogy az ionmentesítést külön dialízissel (például a 3 234 209. sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerint), vagy ioncserével (például a 665 410 számú kanadai szabadalmi leírás szerint), vagy szerves oldószerrel történő kicsapással (például az 1 149 137 számú nagy-britanniai szabadalmi leírás szerint) kell elvégezni.

Ismert, hogy a vastartalmú injekciós oldatokban a vas egyféle szerves ligandummal (például az 1 149 137 sz. nagy-britanniai szabadalmi leírásban ismertetett módon) vagy kétféle szerves ligandummal képzett komplex formában van jelen. Ez utóbira jó példa a 689 779 sz. belga szabadalmi leírásban ismertetett megoldás. Ezen módszerekkel azonban nem küszöbölhető ki az eddig ismert megoldások legnagyobb hátránya, miszerint a szövetek közé beinjektált vas a szervezet pillanatnyi igényétől függetlenül és szabályozhatatlan módon kerül a keringésbe. A szakirodalomban ismert, hogy a legújabb készítmények sem elégítik ki azt az alapvető követelményt, hogy a szövetekből történő vasfelszívódás csak megközelítőleg is egyenletes legyen [Magyar Állatorvosok Lapja 35, 444 (1980)]

A találmány célja – az eddig ismert eljárások hátrányainak kiküszöbölésével – olyan vas-komplex készítmény kidolgozása, mely közel izotóniás, molekuláris oldatot ad, és az eddig ismerteknél kedvezőbb felszívódást biztosít.

A találmány azon a felismerésen alapul, hogy a vas(III) és a szerves ligandumok (polialkoholok és származékaik pl. dextrán és cukorsav) közötti kölcsönhatás vizes oldatban protonleadással jár, ami részben a szerves ligandum, részben a vas hidrát-szférájában kötött egyes vízmolekulák deprotonálódásának (a hidroxó-vegyeskomplex képződésének) az eredménye. E deprotonálódási folyamat potenciometriás analitikai követése útján meghatározható a vegyeskomplex hidroxó-ligandum-tartalma, amely vasatomonként 2,0–2,6 hidroxidnak bizonyult.

Az injekciós oldat megfelelő kémhatásának biztosítására a fenti folyamatban termelt protonokat semlegesíteni kell, hogy az oldat kémhatása $\text{pH} > 4,5$ érték legyen. Megállapítottuk, hogy legelőnyösebb ha a vasat vas(III)-acetát formájában visszük be a rendszerbe. A vegyeskomplex kialakulása során szabaddá váló protonok a vassal bevitt

acetátot protonálják. Az így keletkező ecetsav a rendszerből vízgőzdesztillációval eltávolítható. Ilyen módon az oldat megfelelő kémhatását biztosító semlegesítési reakció során nem kerülnek szabad kationok (még alkáliionok sem) a rendszerbe. A vas-acetátként bevitt vas az elektromosan semleges vegyeskomplex központi atomja lesz. Az esetleg feleslegbe jutott vas(III) vas-hidroxid formában kiválik és az oldatfázistól centrifugálással elválasztható.

A fentiek alapján a találmány eljárás új típusú, vas(III)-vegyes komplex hatóanyagtartalmú injekciós készítmény előállítására, amely abban áll, hogy frissen készített vas(III)-acetát-oldat egységnyi mennyiségét 100 mg/ml Fe^{3+} -tartalomra számított 0,5–1,0 ekvivalensnyi (160–360 mg/ml) cukorsavval vagy 0,25–0,5 ekvivalensnyi (80–220 mg/ml) cukorsav és 0,25–0,5 ekvivalensnyi (140–200 mg/ml) dextrán elegyével reagáltatjuk, a reakció során fel szabadult ecetsavat előnyösen vízgőzdesztillációval eltávolítjuk, a kívánt 10–200 mg/ml Fe^{3+} -koncentrációt adott esetben vákuumdesztillációval állítjuk be, majd az oldatot sterilizáljuk.

A találmány szerinti eljárás egy előnyös kivitelezési módja szerint cukorsavként laktobionsavat, glukonsavat, maltobionsavat használunk.

A találmány szerinti eljárással az új típusú oldat előállítását a vasat és a szerves ligandumokat különböző arányban tartalmazó oldatokban megismételve, meghatározható volt azok optimális koncentrációaránya. Egységnyi (1 mól) vas oldatban tartására minimálisan egy negyed egységnyi (0,25 mól) cukorsavra és a dextrántartalmat 12 szénatomos glükopiranoz egységenként számolva egy negyed egységnyi dextránra van szükség.

Ilyen arányok mellett előállítható 100 mg Fe/cm^3 [1,786 mol/dm³] vastartalmú oldat. A találmány szerint az oldat szerves ligandumtartalma a biológiai hatás és kémiai tulajdonságok lényeges változása nélkül 0,25–0,25 egységről 0,33–0,33 egységre növelhető. Az így előállított oldatból különösen a szobahőmérsékletnél alacsonyabb hőmérsékleten kevés dextrán válhat ki, ami zavaró hatást nem okoz. Kisebb szerves ligandumkoncentráció viszont zavaró, vastartalmú csapadék kiválásához vezet.

A rendszerben az előállítás során visszamaradó acetátkoncentráció – a vashoz koordinált acetát-ligandumok száma – az acetát-tartalom vízgőzdesztillációval való elválasztását követően potenciometriás titrálással határozható meg. Egységnyi (1 mól) vasra az oldatban 0,13–0,2 egységnyi acetát jut.

A fenti módon előállított oldat hatóanyaga tehát olyan elektromosan semleges vas(III) vegyeskomplex, melynek vas központi atomjához négyféle ligandum (cukorsav, dextrán, acetát és hidroxid) koordinálódik.

Humán gyógyszerészeti célra általában 50 mg Fe/cm^3 vagy ennél kisebb vastartalmú injekcióra van szükség. A találmány szerint az ilyen injekció a fentiekben ismertetett módon vagy analóg módon, de a dextrántartalmat teljes egészében laktobionsavval helyettesítve, történhet. Az utóbbi módon előállított injekciós oldat hatóanyaga olyan elektromo-

san semleges (nem ionos) polinukleáris nagy spinszámú vas(III) vegyeskomplex, melynek vas központi atomja laktobionát, acetát és hidroxidligandumokat tart megkötve.

Az injekciós oldat hatóanyagát képező vas-komplex egységes volta a vas oxidációs állapota és spinszáma az oldat gyorsfagyasztása útján előállított jég Mössbauer (visszalökődésmentes γ -sugár rezonancia abszorpció) szinképével igazolható. A Mössbauer spektrum (3. ábra) kimutatja, hogy az előállítás során a vas(III) kis része redukálódik. Az *a*)-val jelzett spektrum vas(II)-mentes oldatban történt felvételt, míg a *b*)-vel jelzett 4,7% vas(II)-tartalmú oldatban történt felvételt mutat be. Mivel a keletkező vas(II)-tartalom is a vegyeskomplex alakjában van jelen, az 5–6%-nál nem nagyobb mérvű redukció a biológiai hatást nem befolyásolja.

A Mössbauer paraméterek (vas/III): izomer eltolódás: 0,45 mm/s fémvasra vonatkoztatva, kvadrupólus felhasadás 0,83 (mm/s) egyértelműen mutatja az oxigén donatoratomokhoz kapcsolódó nagy spinszámú vas(III) központi atomot. A tapasztalt vonalszélesség (0,57 mm/s) a polinukleáris komplex vasatomjai közel egyenértékű voltára utal. A vas(III) és vas(II) atomokhoz rendelhető spektrumrészletek intenzitása a vas(III): vas(II) arányt adja meg. A vas(II) vonalak paraméterei (izomer eltolódás: 1,18 mm/s, kvadrupólus felhasadás 3,20 mm/s) a komplexben kötött nagy spinszámú vas(II)-re jellemzőek.

A találmány szerinti eljárással előállított oldatok vas(II) tartalma nem haladta meg az összvastartalom 5,0%-át.

A találmány szerinti eljárással készült injekciós oldat hatóanyagát képező komplexmolekula vastartalma (az egy molekulában elhelyezkedő vas központi atomok száma) az oldat összvastartalmának ismeretében (mely komplexometriásan mérhető) az ozmózis nyomás értékéből számítható ki. A vastartalom oldatban tartásához minimálisan szükséges ligandumkoncentrációt tartalmazó (1,84 mol/dm³ vas, 0,46 mol/dm³ laktobionsav és utóbbival ekvivalens glukopiranoz dextrán-egység) injekciós oldat ozmózis nyomása 0,23 mol/dm³ komplexkoncentrációt mutat.

A találmány szerinti eljárással előállított egy komplexmolekula tehát 8 vasatomot tartalmaz. Ez az oldat fiziológiai szempontból hipotóniás. Ezért célszerű az injekció előállításánál a szerves ligandumot kis feleslegben (0,25–0,25 vasegység helyett 0,33–0,33 vas egységnyit) alkalmazni. Így közel izotóniás, 400 mOsm-nál nem nagyobb ozmózis nyomású oldat nyerhető.

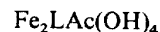
A fenti vizsgálatok alapján megállapítható, hogy a találmány szerint előállított injekciós oldat hatóanyagát képező polinukleáris vas(III) vegyeskomplex összetétele:



ahol L a laktobionát (vagy más cukorsav) ligandum, D a dextrán egy glukopiranoz egysége, Ac az acetátion.

A komplex molekulatömege a fenti összetételnek megfelelően 2226, vastartalma 20,13%.

Analóg vizsgálatok alapján a találmány szerint előállított dextránmentes vasinjekció hatóanyagának összetétele:



A fenti képletnek megfelelő molekula tömege 597,0, vastartalma 18,76%.

A találmány szerinti eljárásban a kiindulási anyag vas(III)-acetát. A szilárd állapotban előállított és tárolt vas(III)-acetát azonban vízdékonyságát (sőt ecetsavban való oldékonyságát) is elveszíti. Ezért frissen lecsapott és anionmentesre mosott vas(III)-hidroxid-csapadék ecetsavban történő azonnali oldása útján előállított ecetsavas vas(III)-acetát törzsoldatot használunk kiinduló anyagként. Ebben oldjuk a vassal ekvivalens számított mennyiségű szerves ligandumokat. Az így nyert oldatból vízgőz-desztillációval távolítjuk el a kiindulási törzsoldattal bevitt ecetsavfelesleget és ezzel együtt a komplexképződés során szabaddá váló protonok és a vas-acetát anionja közötti reakcióban keletkező ecetsavat. A vízgőz-desztillációt a megfelelő kémhatás beállításáig (pH = 4,5–5,0) kívánatos folytatni. Ezután vákuum-desztillációval az oldat a kívánt vastartalomnak (100 mg Fe/cm³) megfelelő térfogatra betöményítendő.

A találmány szerinti eljárással kapott oldat megfelelő sterilizálás után használható. A kész oldatban szükség esetén adjuváns hatású vízdíszítő adalékanyagok (pl. B₁₂ vitamin) oldhatók. Az oldatok 0,1–0,2%-nyi tartósítószeret (például fenolt, benzilalkoholt, stb.) továbbá izotonizáló szereket (például nátriumklorid, szorbitol, stb.) tartalmaznak.

A találmány szerint előállított oldat kémiai jellemzése a komplexometriás titrálással meghatározott vastartalom, a potenciometriásan meghatározott kémhatás (pH), a molaritást tükröző ozmózis nyomás, a vas központi atom oxidációs és spinállapotát tükröző Mössbauer szinkép, a vízgőz-desztillációt követő potenciometriás titrálással meghatározott acetáttartalom és gravimetriásan mérendő szárazanyag-tartalom alapján történik.

A találmány szerinti eljárással előállított 30 percig 100 °C-on sterilizált injekciós oldat 100, 200 mg Fe/testsúly kg adagjait kétnapos szopósmalacok combizomzatába fecskendezve helyi reakció vagy mérgező hatás nem mutatható ki.

A részletes kísérletet az alábbiakban ismertetjük:

1. Kísérleti elrendezés

A vizsgálatokat nagyüzemi körülmények között tartott 7–8 hetes Tetra-S hibrid süldőkön végeztük. Egy preparátum tesztelésére mindig 12 állatot használtunk. Közülük az eredmények értékelésénél azonban a két legszélső variációt mutató egyedet mindig kihagytuk.

A kísérlet előtti napon délután 4 órakor (amikor a kísérleti csoportok kialakítása megtörtént) megvontuk az állatoktól a takarmányt, az ivóvíz fogyasztás lehetőségét azonban meghagytuk. Így a reggel 8 órakor kezdődő kísérletet 16 óras koplalás

előzte meg a bélből történő vassfelszívódás esetleges zavaró hatásának kizárására.

A kísérlet indításakor heparinozott centrifugacsövekbe alapvérmintát vettünk a v. cava oranialisból, majd egyedi testtömegmérés és tartós jelölés után kezeltük az állatokat a vizsgált készítménnyel.

A preparátumok standard dózisaként Fe^{3+} -ionra számolva 20 mg/ttkg-ot választottunk. Ez csupán $\frac{1}{2}$ -e a terápiásnak. Tapasztalataink szerint ugyanis a 100 mg/ttkg-os adag alkalmazása után olyan magas vaskoncentrációk alakulnak ki a vérben, amelyek csak többszörös hígítással, s ebből adódóan nagy hibahatárral mérhetők.

Az injekciók dózis és testtömeg alapján számított mennyiségét a jobb hátulsó végtag izomzatába fecskendeztük.

A vizsgált készítmények beadása után 6 órán keresztül óránként vért vettünk az állatoktól, miközben azok sem takarmányt, sem ivóvizet nem fogyaszthattak. A 24., 48. és 72. órában további vérvételekre is sor került, természetesen azonban ekkor az állatokat már a szokásos etetési és itatási viszonyok között tartottuk.

2. A vizsgált preparátumok leírása

A) A találmány szerinti készítmény (jele a továbbiakban: K-1)

B) Referens készítmények

R-1 = *Chinofer 130 inj. A.U.V.* (Chinofer Gyógyszer és Vegyszer Termékek Gyára, Budapest) vas(III)-dextrán komplex, amely milliliterenként 130 mg vasat tartalmaz. A hazai gyakorlatban az utóbbi időkig a legszélesebb körben használt, kizárólag állatorvosi célokra szolgáló parenterális vaskészítmény.

R-2 = *Ursoferran 100 inj. A.U.V.* (Jenapharm., NDK) milliliterenként szintén 100 mg vasat tartalmaz, vas-karboximetil-dextrán oldat formájában. Állatorvosi célokra több éve rendszeresen importált és használt vasinjekció.

3. A vizsgált paraméterek és meghatározásuk módszerei

Az alvadásában heparinnal gátolt vérmintákat centrifugáltuk és a felülúszó plazmából *K. Lauber* leírásán (Z. klin. Chem. 3. 96–99. 1965) alapuló *La-Roche* gyártmányú diagnosztikai vastesztel Specord UV Vis típusú fotométeren meghatároztuk a vaskoncentrációt.

Ugyanezzel a módszerrel – előzetesen vas(III)-kloriddal történő telítés és a főlöslégben levő vas magnéziumkarbonáttal való eltávolítása után – meghatároztuk a plazmaminták teljes vaskötő képességét is.

A két mért paraméterből kiszámítottuk a vérplazmában jelenlévő vaskötő fehérje aktuális telítettségét.

Az azonos vasinjekcióval kezelt 10 állat vérplazmájának vaskoncentrációját minden mérési időpontban átlagoltuk ($\bar{X}$), kiszámítottuk az egyedi értékek szórását ($s \pm$) és Student-féle t-próbával

elemeztük a kísérleti készítménnyel, illetve a referens anyagokkal kapott átlagok közötti különbséget.

A számításokat egyrekeszes kinetikai modellre kidolgozott számítógépes program alapján, Hewlett-Packard gyártmányú asztali számítógépen végeztük. (Irodalom: *W. A. Ritschel*: Angewandte Biopharmazie, Stuttgart, 1973., valamint *Minker* és mtsai: Konszekutív farmakokinetikai számítások programozása minikomputeren, Acta Pharmaceutica Hungarica, 47, 90–96. 1977).

4. Eredmények

A vizsgált készítmények hatására az egyes vérvételi időpontokban kialakuló vaskoncentrációk csoportonkénti átlagértékeit, az egyedi szórást és azonos időpontban a kísérleti és referens injekciók átlagai közötti különbség statisztikai értékelését (t-próba) az 1. táblázatban foglaltuk össze. Az átlagértékeket grafikusan is ábrázoltuk (1. ábra).

Az adatokból megállapítható, hogy a kísérleti készítmény a beadást követő első három órában valamennyi kontroll preparátumnál magasabb vaskoncentrációt alakít ki a vérplazmában.

A későbbi különbségek is erősen szignifikánsak a kísérleti anyag javára.

Ismeretes, hogy parenterális vaskészítmények befecskendezése után módosul a vérplazma teljes vaskötő képessége. E paraméter vizsgálata a vasinjekciók értékelésének egyik lényeges szempontja. A jó preparátumtól elvárható, hogy ne csak a vér vaskoncentrációját, hanem azzal arányosan a vaskötő kapacitását is emelje.

Ilyen szempontok alapján vizsgálva a tesztelt preparátumokat megállapítható, hogy a kísérleti injekció a Chinoferhez és Ursoferránhoz viszonyítva jelentősen képes mozgósítani a vaskötő fehérjét (lásd 2. táblázat és 2. ábra). A fentiekben túlmenően a szokásos módon a testtömeg-gyapadást vizsgáltuk (lásd 3. táblázat).

5. Értékelés

A kísérleti preparátumnak (jelzése: K-1) a vér vaskoncentrációjára, vaskötő képességére és a vaskötő fehérje telítettségére gyakorolt hatását együttesen értékelve megállapítható, hogy a készítmény kielégítő mértékben emeli a vér vaskoncentrációját és vele egyidőben megfelelően képes mozgósítani a vaskötő fehérjét. Így utóbbiak túltelítése még átmenetileg sem következhet be. Ez mind a készítmény szisztémás toxicitásának, mind az esetleg egyidejűleg bekövetkező bakteriális fertőzések megeredésének veszélyét csökkenti.

A készítmény kedvezően hat az állatok testtömeg-gyapadására, különösen jók a 45. nap utáni eredmények (lásd 3. táblázat).

A fentiekkel egyértelműen bizonyítottuk találmányunk szerinti eljárással előállított készítmény előnyeit.

A találmány szerinti eljárással előállított készítmény

mény további előnyeit a következőkben foglaljuk össze:

A találmány szerinti eljárással az adott komponensekből elektromosan semleges (nem ionos) polinukleáris vegyes komplex állítható elő. A molekula nagy spinszámú vas(III) atomjai részben a szerves ligandumokon, részben hidroxid-, vagy oxihidakon keresztül kapcsolódnak össze. A vas koordinációs szférájában minimálisan három, optimálisan négy ligandum (cukorsav, dextrán, acetát és hidroxid) van megkötve. Polinukleáris volta ellenére a komplex szuperparamágnességet nem mutat, ami Mössbauer szinképéből látható.

A többféle ligandummal képezett koordinációs szféra biztosítja, hogy a komplex *in vivo* a vasat több lépésben adja át, ami a forgalomban lévő készítményeknél jobban elnyújtott felszívódást és kisebb toxicitást eredményez.

A találmány szerinti eljárással előállított oldatból közvetlenül injekciós oldat állítható elő. A hatóanyag vegyeskomplex szilárd állapotban történő előállítására nincs szükség. Nincs szükség az injekciós oldat dialízissel, ioncserével, vagy más módon történő ionmentesítésére sem. Ez a teljes technológiai folyamatot egyszerűbbé és olcsóbbá teszi.

A találmány szerinti eljárás bemutatására az alábbi példákat ismertetjük. A példában 100 cm³ térfogatú 100 mg Fe/cm³ koncentrációjú injekciós oldat előállítását ismertetjük, de a szükségletnek megfelelően a komponensek mennyiségének arányos növelésével nagyobb oldatmennyiségek is készíthetők.

1. példa

a) Az ecetsavas vas(III)-acetát kiindulási törzsoldat készítése:

54,06 g FeCl₃·6H₂O-t kb 12 cm³ 99,5%-os ecetsavban enyhe melegítéssel oldunk. Az ecetsavas vas(III)oldatot vékony sugárban 100 cm³ 25%-os NH₄OH-oldatba öntjük. Meggyőződünk arról, hogy a csapadékos oldatban valóban ammóniafelesleg van. Ezután az előbbi reakció során felmelegedett csapadékos oldatot még melegen enyhe szívatás közben szűrjük és a szűrőre gyűjtött vas(III)-hidroxid csapadékot forró desztillált vízzel kloridmentesre mossuk. A kloridion-mentességet ezüst-nitrátos reakcióval ellenőrizzük.

A friss, még nedves csapadékot 50 cm³ 99,5%-os forró ecetsavval oldjuk le a szűrőről. Az esetleg kissé zavaros oldatot centrifugáljuk és a tisztáját használjuk a vaskomplex előállításánál.

A törzsoldatból célszerű többszörös mennyiséget előállítani. A vas(III)-acetát az ecetsavas oldatban csapadékkiválás nélkül eltartható.

Az így előállított oldat vas(III)tartalmát komplexometriásan pontosan meghatározzuk. A vastartalom az előállítás során bekövetkező hígulás [nedves Fe(OH)₃] és esetleges veszteség miatt 1–1,2 mól/dm³ lesz.

b) Az injekciós oldat előállítása:

Az a) pontban ismertetettek szerint készült a vastartalomra meganalizált vas(III)-acetát törzsoldatból annyit mérünk be vízgőz-desztilláló készülékünk egy literes lombikjába, amennyi 100,00 cm³

1,786 mól/dm³ (100 mg Fe/cm³) koncentrációjú vas(III)oldattal ekvivalens. Ebben az oldatban analitikai pontossággal 21,301 g laktobionsavat és 19,279 g dextránt mérünk. Ezek az anyagok a vasoldatban szobahőmérsékleten 2 nap alatt feloldódnak. Ezután vízgőz-desztillációval a vas és a ligandumok közötti reakció során szabadbá váló ecetsavat ledesztilláljuk. A vízgőz-desztillációt mindaddig folytatjuk, amíg az oldat kémhatása pH = 4,7–4,9 érték közé be nem áll. Ezután az oldatot vákuum-desztillációval 100 cm³ térfogatra betöményítjük. Az így nyert oldat vastartalmát komplexometriásan meghatározzuk, ozmózis nyomását megmérjük és néhány cseppjének gyorsfagyasztása útján előállított amorf jég Mössbauer szinképét folyékony levegő hőmérsékletén regisztráljuk.

2. példa

Mindenben az 1. példában ismertetett módon jártunk el azzal az eltéréssel, hogy az 1. példa a) részében leírt módon előállított vas(III)-acetát törzsoldat 100 cm³ 1,786 mól/dm³ koncentrációjú vasoldattal ekvivalens részletében 15,98 g laktobionsavat és 14,47 g dextránt oldunk fel.

3. példa

Mindenben az 1. példában ismertetett módon jártunk el azzal az eltéréssel, hogy az 1. példa a) részében leírt módon előállított vas(III)-acetát törzsoldat 100 cm³ 1,786 mól/dm³ koncentrációjú vasoldattal ekvivalens részletében 8,76 és 11,68 g közötti mennyiségű glukonsavat és 14,47 és 19,29 g közötti mennyiségű dextránt oldunk fel. A továbbiakban az 1. példa b) pontban leírt módon fejezzük be az előállítást.

4. példa

Mindenben az 1. példában ismertetett módon jártunk el azzal az eltéréssel, hogy az 1. példa a) részében leírt módon előállított vas(III)-acetát törzsoldat 100 cm³ 1,786 mól/dm³ koncentrációjú vasoldattal ekvivalens részletében 15,54–20,72 g maltobionsavat és 14,47–19,29 g dextránt oldunk fel. A továbbiakban az 1. példa b) részében leírt módon fejezzük be az előállítást.

5. példa

Mindenben az 1. példában leírt módon jártunk el azzal a különbséggel, hogy az 1. példa a) részében leírt módon előállított vas(III)-acetát törzsoldat 100 cm³ 1,786 mól/dm³ koncentrációjú vasoldattal ekvivalens részletében 35,17 g laktobionsavat oldunk fel. A továbbiakban az 1. példa b) részében leírt módon fejezzük be az előállítást.

1. táblázat

A vérplazma vaskoncentrációja – $\mu\text{mol/l}$
n = 10/csoport

Vizsgált anyag	Testsúly átlag	Alap	1.	2.	3.	Vérvételi időpontok órában					
						4.	5.	6.	24.	48.	72.
Chinofer 130 inj. A.U.V. (R-1)	12,06 2,76	$\bar{x}$ s	22,27 2,55	236,63 51,84	210,86 34,33	156,74 31,18	125,09 30,88	108,63 31,17	95,45 28,88	28,79 6,12	24,27 3,86
Ursoferran inj. A.U.V. (R-2)	12,42 0,88	$\bar{x}$ s	21,88 2,68	97,97 23,88	109,39 18,53	103,31 19,48	92,91 17,37	75,43 10,64	63,78 13,80	44,27 15,03	30,38 4,92
Kísérleti készítmény (K-1)	14,69 2,51	$\bar{x}$ s	22,66 4,70	262,84 31,91	297,80 35,61	320,13 44,04	270,86 32,42	246,10 37,40	231,10 38,13	84,06 24,97	29,18 5,18

2. táblázat

A vérplazma vaskötő képessége – $\mu\text{mol/l}$
n = 10/csoport

Vizsgált anyag	Testsúly átlag	Alap	1.	2.	3.	Vérvételi időpontok órában					
						4.	5.	6.	24.	48.	
Chinofer 130 inj. A.U.V. (R-1)	12,06 2,76	$\bar{x}$ s	101,77 10,30	285,18 49,03	261,98 57,67	180,27 24,87	163,37 23,86	145,12 17,05	131,39 13,58	124,09 7,84	119,15 11,33
Ursoferran inj. A.U.V. (R-2)	12,42 0,88	$\bar{x}$ s	94,13 8,99	163,97 31,29	145,47 29,53	114,01 16,83	101,61 13,12	88,76 10,28	172,09 31,18	121,51 17,43	104,03 11,60
Kísérleti készítmény (K-2)	14,69 2,51	$\bar{x}$ s	100,03 11,42	516,84 70,85	494,81 42,79	392,18 64,87	495,00 57,22	403,47 54,01	384,15 48,29	177,11 27,00	126,06 15,02

3. táblázat

A testtömeggyarapodások alakulása

Kezelés		Születési testtömeg kg/malac	21 napos mérés		45 napos mérés	
			kg/malac	ált. testtömeg- gyarapodás kg/malac	kg/malac	ált. testtömeg- gyarapodás kg/malac
Ferridex inj. A.U.V.	$\bar{x}$	1,72	5,05	3,33	10,28	8,56
	s	0,21	0,83	0,75	2,04	1,98
	cv	11,54	16,53	23,33	19,84	23,43
Chinofer 130 inj. A.U.V.	$\bar{x}$	1,75	4,70	2,95	9,77	8,02
	s	0,31	0,64	0,56	1,17	1,28
	cv	17,71	13,63	18,98	11,98	15,96
Ursoferran inj. A.U.V.	$\bar{x}$	1,57	4,92	3,32	9,12	7,55
	s	0,28	0,57	0,64	0,95	1,16
	cv	17,87	11,61	19,32	10,37	15,36
Kísérleti inj.	$\bar{x}$	1,52	4,71	3,19	9,67	8,15
	s	0,25	0,97	0,91	1,54	1,87
	cv	16,45	20,59	28,53	15,93	22,95
Kezeletlen kontroll	$\bar{x}$	1,54	4,54	3,00	9,29	7,74
	s	0,27	0,52	0,48	1,02	1,10
	cv	17,53	11,45	16,00	10,98	14,21

Szabadalmi igénypontok

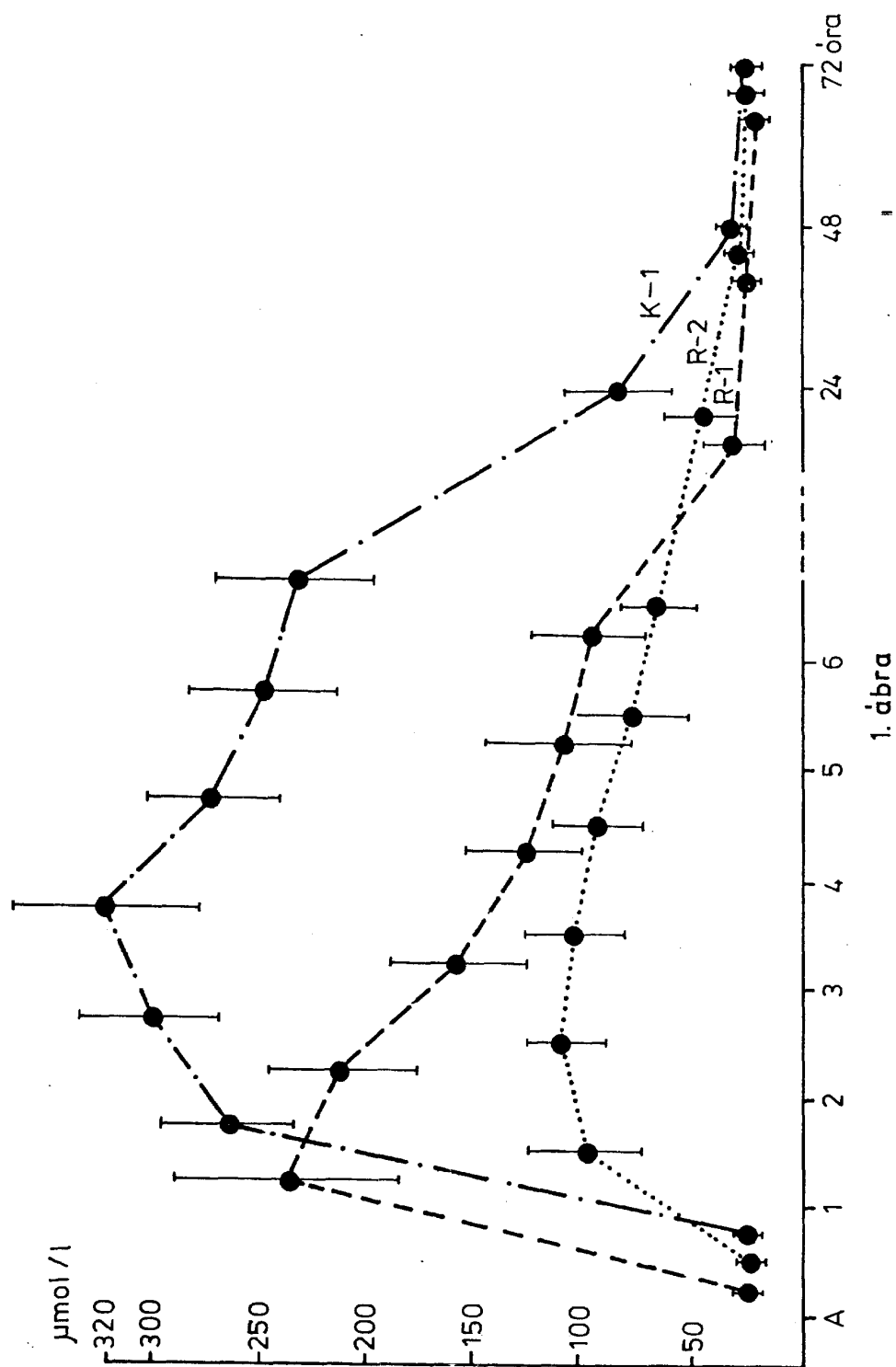
1. Eljárás új típusú vas(III)-vegyes komplex hatóanyag tartalmú injekciós készítmény előállítására, **azzal jellemezve**, hogy frissen készített vas(III)-acetát-oldat **egységnyi mennyiségét 100 mg/ml Fe^{3+} -tartalomra számított 0,5–1,0 ekvivalensnyi (160–360 mg/ml) cukorsavval vagy 0,25–0,5 ekvivalensnyi (80–220 mg/ml) cukorsav és 0,25–0,5 ekvivalensnyi (140–200 mg/ml) dextrán elegyével reagáltatjuk**, a reakció során felszabadult ecetsavat előnyösen vízgőzdesztillációval eltávolítjuk, a kí-

vánt 10–200 mg/ml Fe^{3+} -koncentrációt adott esetben vákuumdesztillációval állítjuk be, majd az oldatot sterilizáljuk.

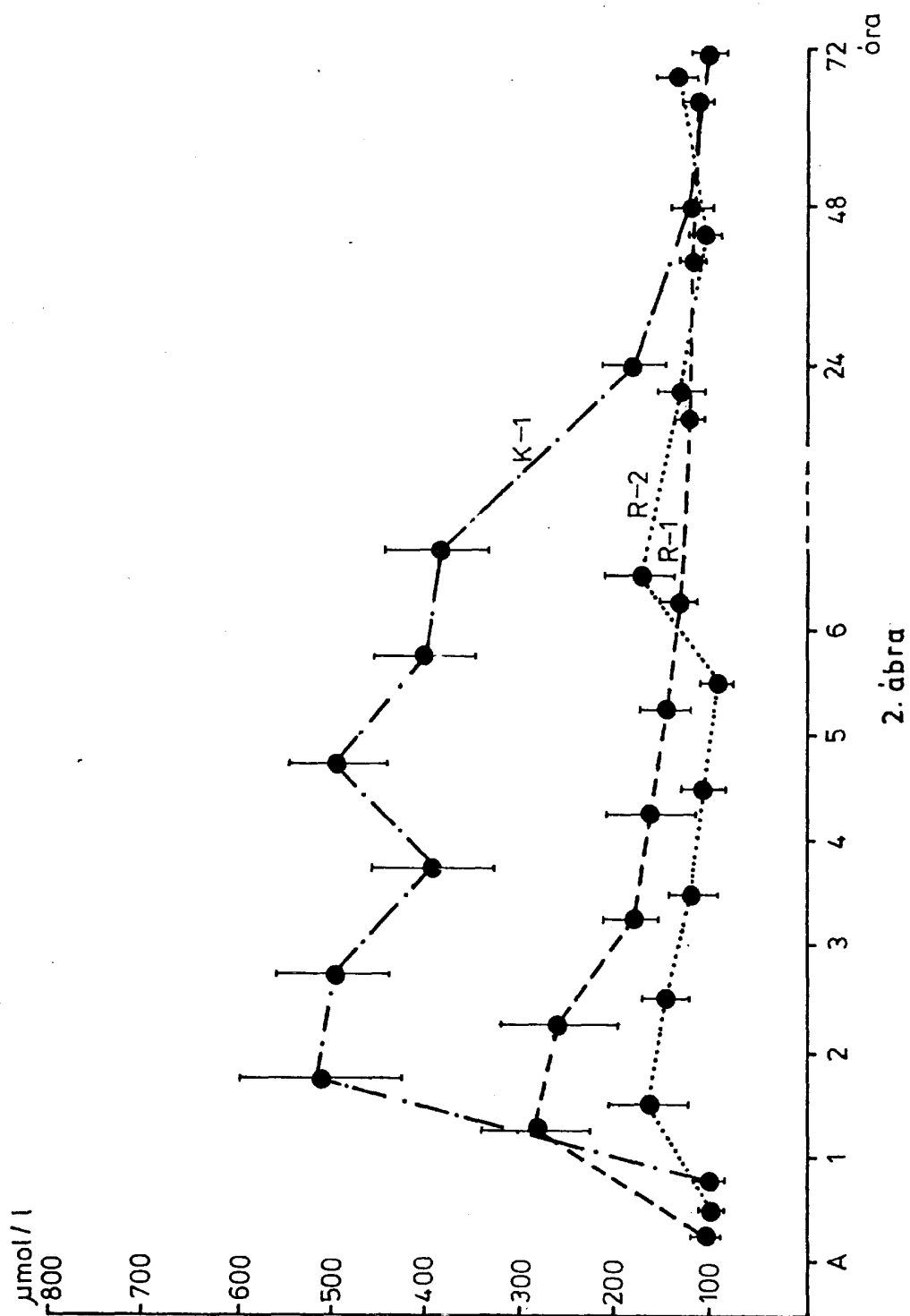
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogantatosítási módja, **azzal jellemezve**, hogy cukorsavként laktobionsavat, glükonsavat, maltobionsavat használunk.

3. Az 1.–2. igénypont szerinti eljárás fogantatosítási módja, **azzal jellemezve**, hogy 100 ml 100 mg/ml Fe^{3+} -tartalmú vas(III)-acetátot 21,3 g laktobionsavval és 19,2 g dextránnal reagáltatunk.

A vérplazma vaskoncentrációja az idő függvényében

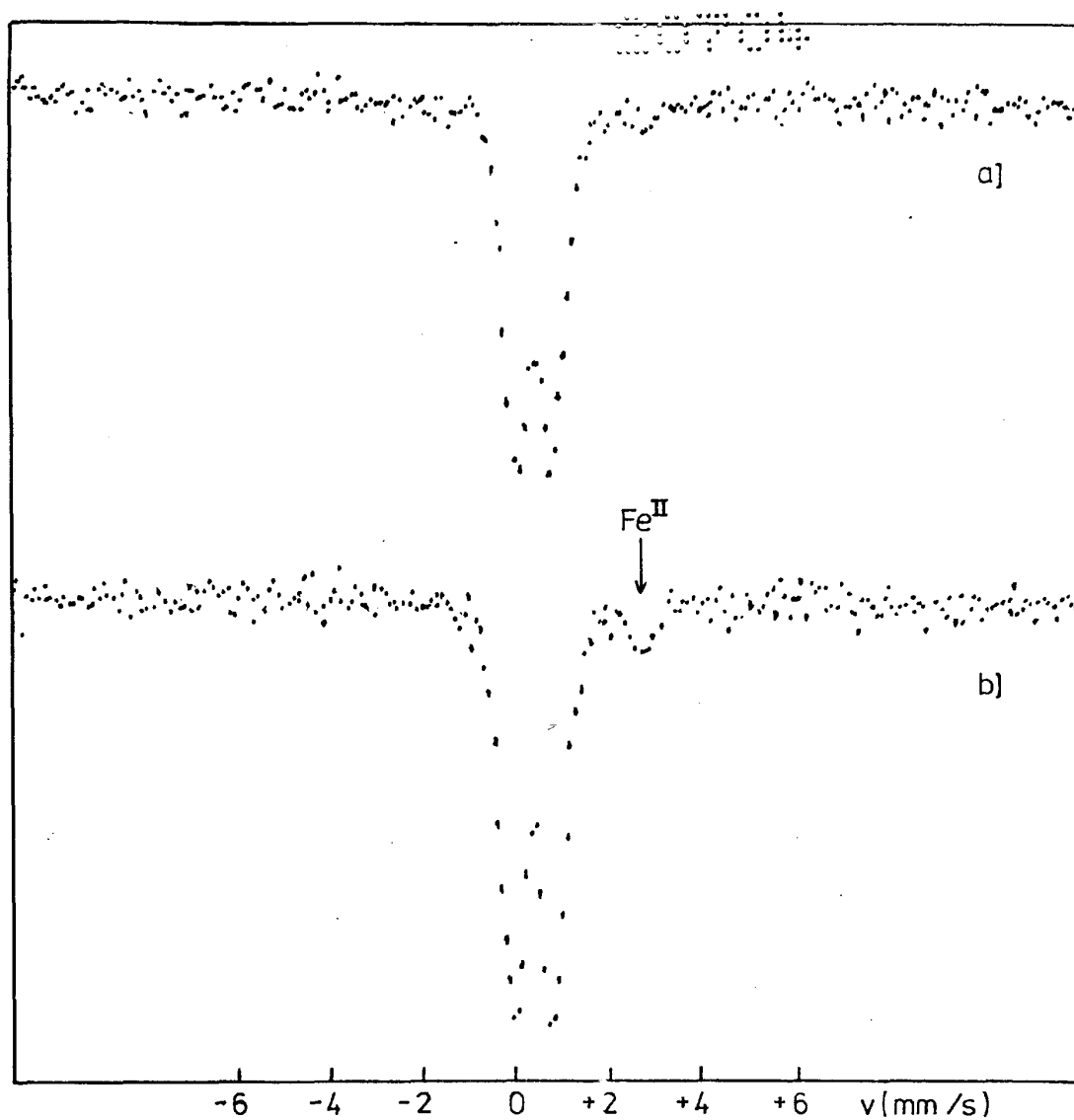


A vérplazma vaskötő képessége az idő függvényében



187 167

NSZ₄: C 07 F 15/02
A 61 K 33/26



3. ábra

Mössbauer spektrum