

(19)



(10) **LT 3127 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patento numeris: **3127**

(21) Paraiškos numeris: **IP341**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 02 12**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 08 25**

(45) Patento paskelbimo data: **1994 12 25**

(51) Int.Cl.⁵: **A61K 31/19,
A61K 31/40,
A61K 33/26,
A61K 33/30,
A61K 33/34**

(72) Išradėjas:

**Zigmantas-Jonas Beresnevičius, LT
Judita Žymantienė, LT
Birutė Sapljanskaitė, LT
Galina Machtejeva, LT
Loreta Valiukienė, LT
Bronius Girnius, LT
Kazys Kraujelis, LT
Audronė Ulinskaitė, LT**

(73) Patento savininkas:

Kauno Technologijos Universitetas, Donelaičio g. 73, 3006 Kaunas, LT

(74) Patentinis patikėtinis:

Aurelija Šidlauskienė, 25, K.Būgos g. 29-1, 3000 Kaunas, LT

(54) Pavadinimas:

Antianeminis preparatas ir jo gavimo būdas

(57) Referatas:

Išradimas yra iš veterinarijos ir chemijos srities, apie paršelių-žinduolių anemijos profilaktikos priemones. Paršelių-žinduolių anemijos profilaktiškai ir optimalaus jonų kiekio kraujyje palaikymui siūlomas naujas antianeminis preparatas, kurio pagrindą sudaro 1-fenil-4-karboksi-2-pirolidinono natrio, geležies, cinko, vario ir kobalto druskų mišinys. Pasiūlyti šio preparato įvairių preparatyvinių formų (suspensijos bei miltelių) gavimo būdai.

Išradimas yra iš veterinarijos ir chemijos srities ir gali būti panaudotas paršelių-žindulių anemijos profilaktikai.

- 5 Paršelių-žindulių kraujyje yra būtinas geležies jonų optimalus kiekis. Anemijos profilaktikai dažniausiai naudojami neorganinių druskų mišiniai, savo sudėtyje turintys kalio, natrio, magnio, geležies, vario, cinko, mangano, kobalto bei chromo jonų ir askorbininę bei
- 10 folinę rūgštis SU aut.l. Nr. 700131. Japonijoje užregistruota paraiška 54-1777, kurioje pasiūlytas magnetinėmis savybėmis pasižymintis preparatas, turintis aktyvią komponentę Fe_3O_4 su nedideliais γ - ir α - Fe_2O_3 kiekiais. Šio preparato įtakoje gyvulių
- 15 kraujyje padidėja geležies ir kalcio kiekis. Iš GB paraiškos Nr. 1518364 žinomas kitas vaistinis preparatas, savo sudėtyje turintis acetilsalicilinės rūgšties arba jos druskų mišinį su geležies (III) druska. Jame naudojamos acetilsalicilinės rūgšties
- 20 natrio, kalio, magnio ir (arba) aliuminio druskos, ir geležies (III) sulfatas, gliukonatas, citratas, fumaratas, laktatas bei karbonatas. Iš JAV patento Nr. 4180567 žinomas ir naudojamas veterinarijoje geležies kompleksas, pagamintas iš stambiamolekulinio polihidr-
- 25 oksijunginio - dekstrino, dekstrano, karboksialkildekstrano, karboksialkilceliuliozės arba alginatų ir geležies junginių tirpalų šarminėje terpėje. Šio geležies komplekso pagrindu ruošiamas patvarus tirpalas injekcijoms. Artima pateikiamam išradimui antianeminiam
- 30 preparatui yra vandenyje tirpi metionino ir geležies (III) kompleksinė druska (JAV patentas Nr. 4067994). Veterinarinėje praktikoje paršelių anemijos profilaktikai naudojami geležies preparatai: Ferodeks (Lenkija), Ferogliukin (NVS šalys), Ferobalt (Japonija,
- 35 Vakarų Europa), Feroekt Impozil, Hemodeks, Rubrafer (Didžioji Britanija), Miofer, Urzaferon, Pigdeks (Vokietija), Ferumlek (Jugoslavija), Ferolim (Izra-

elis), Airodžekt, Fedeks (Švedija), Dekstrofer (Bulgarija), Feridekstran, Ferum, Feranem (Čekija ir Slovakija).

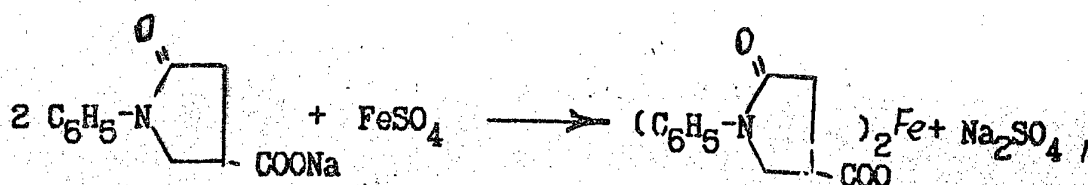
- 5 Карелин А.И. Анемия поросят. М. изд. Россельхозиздат. 1983. р. 164 ir Тимофеев Б. А. Анемия лекарственных осложнений у с/х животных. М., Зооветромиздат. - 1989. о. 159.

10 Į daugumos išvardytų preparatų sudėtyje įeina divalentė (kartais trivalentė) geležis. Kai kurie preparatai turi ir kitų - kobalto, vario, cinko mikroelementų. Paprastai šie preparatai yra tirpalų pavidale ir į gyvulių organizmą įvedami injekcijų būdu. Junginys, surišantis geležies ar kitus konkretaus preparato
15 sudėtyje esančius metalų jonus, dažniausiai yra organinės kilmės junginys, o jo struktūra yra firmos-gamintojos komercinė paslaptis. Pateikiamo išradimo analogas (prototipas) yra antianeminiai preparatai Ferodeks (Lenkija) ir Ferogliukin (NVS šalys).

20 Aukščiau minėtų antianeminių preparatų, plačiai naudojamų veterinarinėje praktikoje, trūkumas - tai, kad jie į gyvulių organizmą įvedami injekcijų būdu. Pirma, tai gana imli darbui procedūra, antra,
25 paršeliai-žinduliai jos metu patiria stresą. Be to, nepakankamas antianeminių preparatų, sušeriamų gyvuliams su pašaru, asortimentas bei jų efektyvumas.

Šio išradimo tikslas - išplėsti antianeminių preparatų
30 asortimentą bei padidinti preparato efektyvumą.

Šis tikslas pasiekiamas antianeminiu preparatu naudojant geležies (II), vario, cinko, kobalto ir 1-fenil-4-karboksi-2-pirolidinono druskų mišinį, vandens suspensijos arba sausų miltelių pavidalu. Antianeminis
35 preparatas gaminamas iš 1-fenil-4-karboksi-2-pirolidinono natrio druskos jonų mainais tirpale:



5

arba sumaišant 1-fenil-4-karboksi-2-pirolidinono natrio druską su neorganinėmis geležies, vario, cinko arba kobalto druskomis. Kadangi 1-fenil-4-karboksi-2-pirolidinonas yra vandenyje netirpus junginys, o jonų mainų reakciją galima įvykdyti tik tirpale, todėl 1-fenil-4-karboksi-2-pirolidinonas tirpinamas natrio hidroksido tirpale, o po to į jį pridedamas apskaičiuotas kiekis atitinkamų geležies, vario, cinko arba kobalto druskų.

Vandeninės suspensijos pavidalo antianeminiam preparatui saugoti reikia didelių talpų, be to, tam tikri sunkumai susidaro saugant jį žemoje temperatūroje. Siekiant išvengti minėtų problemų, tas pats anti-aneminis preparatas siūlomas gaminti ir sausų miltelių pavidalu. Šiuo atveju ruošiamas 1-fenil-4-karboksi-2-pirolidinono natrio ir atitinkamų metalų neorganinių druskų mišinys sausų miltelių pavidale.

25

Išradimas iliustruojamas šiais pavyzdžiais.

Pavyzdys 1.

30 1.1. 1-Fenil-4-karboksi-2-pirolidinono natrio druskos tirpalo paruošimas. 205,2 g (1 mol) 1-fenil-4-karboksi-2-pirolidinono tirpinami 200 ml 17% (5,05 mol) natrio hidroksido tirpalo.

35 1.2. 1-Fenil-4-karboksi-2-pirolidinono geležies (II) druskos suspensijos paruošimas. Į 182 ml 1-fenil-4-karboksi-2-pirolidinono natrio druskos tirpalą,

pagamintą pagal 1.1., intensyviai maišant kambario temperatūroje supilama 278 g geležies (II) sulfato, ištirpinto 500 ml vandens (2,0 mol) tirpalas ir maišoma dar 20 min.

5

1.3. 1-Fenil-4-karboksi-2-pirolidinono vario druskos suspensijos paruošimas. Į 35 ml 1-fenil-4-karboksi-2-pirolidinono natrio druskos tirpalą pagamintą pagal 1.1., maišant supilamas 43,8 g vario sulfato, ištirpinto 79 ml vandens (2,22 mol) tirpalas ir maišoma dar 30 min.

10

1.4. 1-Fenil-4-karboksi-2-pirolidinono kobalto druskos suspensijos paruošimas. Į 3,6 ml 1-fenil-4-karboksi-2-pirolidinono natrio druskos tirpalą, pagamintą pagal 1.1., maišant supilamas 4,72 g kobalto acetato, ištirpinto 8,5 ml vandens (2,23 mol) tirpalas ir maišoma dar 10 min.

15

1.5. 1-Fenil-4-karboksi-2-pirolidinono cinko druskos suspensijos paruošimas. Į 120 ml 1-fenil-4-karboksi-2-pirolidinono natrio druskos tirpalą, paruoštą pagal 1.1., intensyviai maišant lėtai supilamas 175,5 g cinko sulfato, ištirpinto 316 ml vandens (1,93 mol) tirpalas ir maišoma dar 20 min.

20

25

1.6. Antianeminio preparato paruošimas vandeninės suspensijos pavidale. Į 1-fenil-4-karboksi-2-pirolidinono geležies (II) druskos suspensiją (paruoštą pagal 1.2), maišant palaipsniui supilama 1-fenil-4-karboksi-2-pirolidinono vario druskos suspensija (paruošta pagal 1.3), 1-fenil-4-karboksi-2-pirolidinono kobalto druskos suspensija (paruošta pagal 1.4) ir 1-fenil-4-karboksi-2-pirolidinono cinko druskos suspensija (paruošta pagal 1.5), maišoma 10 min. Taip pagaminama žalsvos spalvos suspensija, kurios 1 ml yra: 0,0399 g Fe, 0,008 g Cu, 0,0008 g Co ir 0,0285 g Zn.

30

35

Pavyzdys 2.

2.1. 1-Fenil-4-karboksi-2-pirolidinono natrio druskos (miltelių pavidale) paruošimas. Rotaciniame vakuum-garintuve nugarinamas 1-fenil-4-karboksi-2-pirolidinono natrio druskos tirpalas, paruoštas pagal 1.1.

2.2. Antianeminio preparato gavimas miltelių pavidalu.

Gerai susmulkinama (arba sumalama) 278 g (1 mol) geležies (II) sulfato $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$; 43,7 g (0,175 mol) vario sulfato $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$; 4,7 g (0,0189 mol) kobalto acetato $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Co} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ir 287,5 g (1 mol) cinko sulfato $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$. Gautas mišinys kruopščiai sumaišomas (sumalamas) su 500 g (2;2 mol) sausos 1-fenil-4-karboksi-2-pirolidinono natrio druskos. 1 g preparato sausų miltelių yra: 0,0501 g Fe, 0,0099 g Cu, 0,0010 g Co ir 0,0587 g Zn.

Antianeminio preparato (suspensijos) poveikis geležies rezorbcijai gyvulių organizme iliustruojamas žemiau pateikiamais duomenimis. 1,5 mėn. amžiaus paršeliams per os įvedama po 6 ml preparato. Ši dozė pasirinkta remiantis preliminarinių tyrimų rezultatais, skaičiuojant pagal tai, kiek paršelis gaus geležies, priklausomai nuo jo svorio. Kraujo hematologinių tyrimų duomenys pateikiami lentelėje 1. Iš pateiktų duomenų matyti, kad įvedus siūlomą preparatą jau po valandos vyksta geležies rezorbcija, kuri laikui bėgant sumažėja, tačiau ir po 24 valandų geležies paršelių organizme rasta daugiau, nei bandymo pradžioje. Laisvų transferinų kiekis kraujo serume keitėsi adekvačiai geležies kiekio pokyčiams, todėl po 24 valandų jų kiekis viršijo transferinų kiekį bandymo pradžioje ir sudarė atitinkamai 85,71 ir 83,68 mmol/l. Baltymo kiekio sumažėjimas kraujo serume preparato poveikyje paaiškinamas tuo, kad preparato įtakoje baltymas aktyviau dalyvauja geležies pernešime.

Antianeminio preparato (suspensijos) poveikis geležies rezorbcijai 1,5 mėn. amžiaus paršeliams

1 lentelė

5

	Geležis, mmol/l	Laisvieji trans- ferinai, mmol.l	Baltymas, g%	Šarmių rezervas, mg%
Prieš preparato ivedimą	23,77	83,88	7,51	506
Ivedus preparatą, po 1 val.	41,18	78,73	7,15	515
Ivedus preparatą po 3 val.	34,65	76,92	7,32	593
Ivedus preparatą, po 6 val.	22,91	80,45	6,46	505
Ivedus preparatą, po 12 val.	19,40	88,28	6,78	620
Ivedus preparatą, po 24 val.	27,18	85,71	6,96	-

Antianeminio preparato (suspensija) poveikis paršavedžių kraujo morfologiniams bei biocheminiams rodikliams

10

15

20

2 lentelė

Kraujo morfologiniai ir biocheminiai
rodikliai

Ti- ria- moji grupė	Pre- para- to kie- kis, ml	Fe mg%	Hb g%	erit- roci- tai, mln/m ³	trom- boci- tai, tūkst mm ³	hema- tokri- tas, %	eri- tro- citu tūris	Hb konc. eri- tro- cite
1	10	254,92	10,8	5,28	3,86	32,6	0,578	3,863
2	16	274,92	10,3	5,96	3,93	32,0	0,523	3,218
3	20	356,56	12,0	4,03	4,43	40,0	0,987	3,024
4	kon- tro- lė	304,91	10,0	2,49	2,90	40,0	0,606	2,975

- 5 Antianeminio preparato poveikis paršavedžių kraujo morfologiniams ir biocheminiams rodikliams matomas iš 2 lentelėje pateiktų duomenų. Paršavedėms 10-14 dienų (1 grupė) bei 3 dienos (2 grupė) prieš paršavimąsi ir 14 dienų (3 grupė) po paršavimosi kartu su pašaru sušertas atitinkamas kiekis siūlomo preparato. Didžiausias
- 10 kiekis geležies, hemoglobino ir trombocitų pastebėtas toms paršavedėms, kurios su pašaru gavo 20 ml siūlomo antianeminio preparato (3 tiriamoji grupė).

Antianeminio preparato (suspensija) poveikis paršelių-žinduolių kraujo morfologiniams ir biocheminiams rodikliams, sušeriant preparatą paršvedėms

3 lentelė

Kraujo morfologiniai ir biocheminiai rodikliai										
Tiria- moji pava- grupė dinimas	Prepara- to kie- kis, ml	Fe mg%	Hb g%	Hemato- kritas %	Eritro- cital, mln/mm ³	Eritro- citu tūris	Hb konc. eritro- cital, tūkst. mm ³	Balty- mas, g%	Parše- lių-žin- dulių išsaugo- jimo %	
1. Ferolitas	10	68,42	5,72	25,50	3,70	0,949	490	7,03	100	∞
2 "	16	65,46	5,46	23,83	3,65	0,703	340	5,21	98	
3 "	20	33,85	6,33	27,33	3,42	0,865	390	5,76	98	
4 Kontrolė	-	54,40	6,03	26,83	3,42	0,825	240	7,06	98	
5 Feroglikino injek- cijos pagal preparato receptūrą		62,30		26,66		0,937	220	5,14	98	
		5,73		2,97				2,202		

Antianeminių preparatų (sušeriant juos paršavedėms) poveikis paršelių-žindulių kraujo morfologiniams ir biocheminiams rodikliams (duomenų vidurkiai)

4 lentelė

Kraujo morfologiniai ir biocheminiai rodikliai								
Tiria- moji grupė	Preparato pavadinimas	Preparato kiekis	Fe kiekis mmol/l	Hemoglo- binas, g% mg%	Eritroci- tai, mln/mm ³	Šarmų rezervas, mg%	Tromboci- tai, tūkst./mm ³	Paršelių amžius, dienomis
1	Siūlomas preparatas	10	-	10,3	3,26	-	-	7
	"	10	13,69	76,46	5,41	416	-	12
	"	10	168,24	939,55	4,73	404	268	21
2	Siūlomas preparatas	20	-	9,5	4,09	-	-	7
	"	20	9,08	50,73	4,57	420	-	12
	"	20	53,25	297,41	4,78	392	404	21
3	Kontrolė	-	-	9,9	4,55	-	-	7
	"	158,65	12,24	68,36	5,49	460	-	12
	"		886,07	7,5	340	340	21	

Tiria- moji grupė	Preparato pavadinimas	Preparato kiekis	Kraujo morfologiniai ir biocheminiai rodikliai						
			Fe kiekis mmol/l	mg%	Hemoglo- binas, g%	Eritrocit- tai, mlh/mm ³	Šarmų rezervas, mg%	Trombocit- tai, tūkst./mm ³	Paršelių amžius, dienomis.
4	Ferodeks injekcijos	-	-	9,9	5,39	-	-	7	-
		3,33	18,57	11,0	5,15	430	-	12	-
	pagal prepara- to instrukciją	41,29	231,60	8,4	6,84	420	360	21	-
5	Siūlomas preparatas	10	-	68,42	5,72	3,70	-	-	21
	"	16	-	65,46	5,46	3,55	-	-	21
	"	20	-	33,85	6,33	3,42	-	-	21

- 3 lentelėje pateikti duomenys apie siūlomo antianeminio preparato (suspensija) poveikį trijų savaičių amžiaus paršelių-žindulių kraujo morfologiniams bei biocheminiams rodikliams, sušeriant preparatą paršavedėms. Iš pateiktų duomenų matyti, kad poveikyje pagerėja hemoglobino rodikliai, kraujyje daugiau eritrocitų, baltymo trombocitų ir geležies. Paršelių-žindulių kraujyje, kurių paršavedėms sušerta 16 ml siūlomo preparato, geležies buvo 14% daugiau, lyginant su kontroline grupe, kurioje paršavedės negavo šio preparato, ir daugiau, negu paršelių-žindulių, kuriems po gimimo buvo injekuotas preparatas Feroqliukinas (prototipas). Panašūs duomenys gauti palyginamuosiuose bandymuose gamybinėmis sąlygomis, naudojant įvairius antianeminius preparatus: siūlomą (suspensiją) ir prototipus Ferodeksą bei Feroqliukiną, kurie paršeliams įvedami injekcijų būdu (4 lentelė).
- 20 Preparato (suspensijos ir sausų miltelių pavidale) poveikis paršelių-žindulių kraujo morfologiniams rodikliams sušeriant preparatą paršavedėms

5 lentelė

25

Ti- ria- moji gru- pė	Parš- ave- džių kie- kis gru- pėje	Par- šelių žin- dulių kie- kis	Prepara- to preparat. forma	Fe mmol.l	Hb g%	Bal- tymų g%	Eri- tro- ci- tai, mln/ mm ³
	3	5	suspensija	17,67	8,6	4,16	4,32
	3	5	"	23,68	7,2	5,25	3,49
1	3	5	"	16,83	8,6	5,25	3,97
	3	5	"	22,01	8,2	5,25	4,24

	3	5	"	24,37	8,8	5,03	3,62
	3	5	"	15,23	8,8	5,25	-
			vidurkis:	19,96	8,36	5,18	3,928
	3	5	sausie				
			milteliai	27,42	11,0	5,25	3,48
	3	5		15,99	8,2	5,03	5,18
2	3	5	"	27,42	7,6	5,03	-
	3	5	"	17,06	7,2	5,25	3,76
	3	5	"	17,67	9,0	5,25	3,31
	3	5	"	18,43	11,0	5,25	4,04
			vidurkis:	20,66	9,0	5,176	3,954

Lentelėje 5 pateikti palyginamieji duomenys apie pre-
 parato poveikį i paršelių-žindulių kraujo hemato-
 loginius rodiklius priklausomai nuo jo preparatyvinės
 5 formos (suspensija arba sausi milteliai), sušeriant
 preparatą paršavedėms su pašaru. Pirmos tiriamos grupės
 paršavedėms 10-14 dienų prieš paršavimąsi, 3 ir 10-14
 dienų po paršavimosi buvo sušerta po 12 ml preparato
 (suspensijos pavidale). Antros tiriamos grupės parš-
 10 avedėms tomis pat dienomis sušerta po 10 g preparato
 (sausų miltelių pavidale).

Aukščiau pateikti duomenys rodo, kad siūlomas
 patentuoti antianeminis preparatas skatina geležies re-
 15 zorbciją organizme, teigiamai veikia ne tik paršavedžių
 (kurioms su pašaru sušertas preparatas) kraujo morfo-
 loginius ir bioccheminius rodiklius, bet ir paršelių-
 žindulių kraujo rodiklius. Pagal kai kuriuos rodiklius
 patentuojamas antianeminis preparatas pranašesnis už
 20 šiuo metu naudojamus veterinarinėje praktikoje prepa-
 ratus Ferogliukiną ir Ferodeksą. Pastarieji preparatai
 injektuojami paršeliams-žinduliams, o siūlomas paten-
 tuoti preparatas sušeriamas paršavedėms su pašaru.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Antianeminis preparatas, įvairių neorganinių druskų ir organinio junginio mišinys, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad į jo sudėtį įeina 1-fenil-4-karboksi-2-pirolidinono natrio druska, esant sekančiam ingredientų santykiui, sv. %:

1-Fenil-4-karboksi-2-pirolidonono natrio druska	44,0 - 44,5
Geležies sulfatas / $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ /	25,6 - 26,0
Cinko sulfatas / $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ /	25,5 - 26,0
Vario sulfatas / $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ /	3,8 - 4,0
Kobalto acetatas / $\text{Co}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ /	0,63 - 0,65

2. Antianeminio preparato, nurodyto 1 punkte gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad ištirpina 1-fenil-4-karboksi-2-pirolidinoną natrio hidroksido tirpale, o susidariusią 1-fenil-4-karboksi-2-pirolidinono natrio druską išskiria sausame pavidale ir po to sumaišo su atitinkamais kiekiais geležies sulfato, vario sulfato, cinko sulfato ir kobalto acetato sausomis druskomis ir gauna antianeminį preparatą kietame pavidale.

3. Antianeminio preparato, nurodyto 1 punkte panaudojimas paršelių-žindulių anemijos profilaktikai, pridedant šio preparato į paršavedžių pašarą.