



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113825496 B

(45) 授权公告日 2024.09.27

(21) 申请号 202080031484.X

(74) 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限

(22) 申请日 2020.02.28

责任公司 11287

(65) 同一申请的已公布的文献号

专利代理人 奚勇

申请公布号 CN 113825496 A

(51) Int.CI.

(43) 申请公布日 2021.12.21

A61K 9/00 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61K 9/06 (2006.01)

62/812,028 2019.02.28 US

A61K 33/26 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 47/02 (2006.01)

2021.10.26

A61P 7/08 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61P 13/12 (2006.01)

PCT/US2020/020517 2020.02.28

(56) 对比文件

(87) PCT国际申请的公布数据

CN 103340827 A, 2013.10.09

W02020/176894 EN 2020.09.03

CN 107072190 A, 2017.08.18

(73) 专利权人 雷尼布斯治疗公司

US 2005209187 A1, 2005.09.22

地址 美国德克萨斯州

RAJIV AGARWAL. Transferrin saturation

(72) 发明人 D·J·凯泽 A·F·吉列姆

with intravenous irons: An in vitro

R·A·扎格尔

study. Kidney International. 2004, 第6卷第

1139–1144页.

审查员 陈媛媛

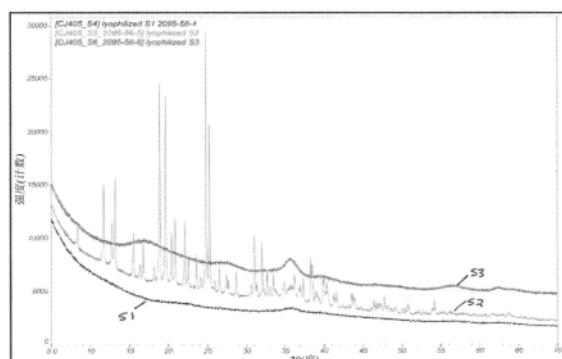
权利要求书1页 说明书33页 附图24页

(54) 发明名称

新型铁组合物及其制造和使用方法

(57) 摘要

本发明涉及一种新型水性铁组合物。所述水性铁组合物包含蔗糖铁和碳酸氢盐。相对于常规的蔗糖铁组合物，本发明的所述水性铁组合物表现出增强的肾保护作用。



三个样本(冻干)的原始数据比较

1. 一种水性铁组合物, 其包括:

蔗糖铁;

碳酸氢盐; 和

药学上可接受的载体,

其中所述蔗糖铁以铁(II)和铁(III)两种形式存在, 所述组合物具有大于9的pH, 0.05%w/v到0.41%w/v的铁(II)的浓度, 并且所述蔗糖铁的根据GPC的Mw介于33,000和38,000道尔顿之间。

2. 根据权利要求1所述的水性铁组合物, 其中所述组合物具有在10.1到10.4范围内的pH。

3. 根据权利要求1或2所述的水性铁组合物, 其中所述组合物在20°C下具有介于1.135和1.165之间的比重。

4. 根据权利要求1或2所述的水性铁组合物, 其中所述组合物具有0.10%w/v到0.20%w/v的铁(II)浓度。

5. 一种治疗有效量的水性铁组合物在制造用于预防或治疗肾脏疾病或病症的药物中的用途, 其中所述水性铁组合物包括:

蔗糖铁;

碳酸氢盐; 和

药学上可接受的载体,

其中所述蔗糖铁以铁(II)和铁(III)两种形式存在, 所述组合物具有大于9的pH, 0.05%w/v到0.41%w/v的铁(II)的浓度, 并且所述蔗糖铁的根据GPC的Mw介于33,000和38,000道尔顿之间。

6. 根据权利要求5所述的用途, 其中所述组合物具有在10.5到11.5范围内的pH。

7. 根据权利要求5或6所述的用途, 其中所述组合物在20°C下具有介于1.135和1.165之间的比重。

8. 根据权利要求5或6所述的用途, 其中所述组合物具有0.10%w/v到0.20%w/v的铁(II)浓度。

9. 根据权利要求5或6所述的用途, 其中所述药物与原卟啉组合施用。

10. 根据权利要求5或6所述的用途, 其中所述药物与原卟啉锡组合施用。

11. 根据权利要求5或6所述的用途, 其中所述疾病或病症是慢性肾脏疾病。

12. 根据权利要求5或6所述的用途, 其中所述疾病或病症是器官移植排斥。

13. 根据权利要求5或6所述的用途, 其中所述疾病或病症是铁缺乏。

新型铁组合物及其制造和使用方法

[0001] 本申请要求2019年2月28日提交的题为新型铁组合物及其制造和使用方法 (Novel Iron Compositions and Methods of Marking and Using the Same) 的临时申请第62/812,028号的优先权,其通过引用整体并入本文。

背景技术

[0002] 静脉(IV)铁试剂是胶体,其由如图1中示出的球状铁-碳水化合物纳米颗粒组成。每个颗粒的核处是铁-羟基氧化物凝胶,并且核的周围是碳水化合物壳,其可稳定铁-羟基氧化物(配体的主要功能是稳定复合物并防止其进一步多核化)。

[0003] 铁碳水化合物复合物用作前药,因为铁必须从铁(III)-氢氧化物核中释放。根据提出的机制,在施用之后,如羧基麦芽糖铁和右旋糖酐铁等稳定的(1型)复合物被网状内皮系统(RES)的巨噬细胞内吞。参见丹尼尔森,J. (Danielson,J.),静脉铁试剂的结构、化学和药代动力学(Structure, chemistry, and pharmacokinetics of intravenous iron agents),美国肾脏病学会杂志(Am.Soc.Nephrol.),2004,15,S93-S98。

[0004] 在稳定性较差的铁(III)-碳水化合物(2型)的情况下,可以从复合物中释放大量不稳定铁并导致转铁蛋白的饱和,并且导致大量非转铁蛋白结合铁(NTBI),特别是在施用高剂量的情况下。这种结合较弱的Fe³⁺很容易以不受调节的方式被细胞吸收,并且可能诱导氧化应激。埃文斯,R.W. (Evans,R.W.) ;拉菲克,R. (Rafique,R.) ;扎雷亚,A. (Zarea,A.) ;拉皮萨尔达,C. (Rapisarda,C.) ;坎马克,R. (Cammack,R.) ;埃文斯,P.J. (Evans,P.J.) ;波特,J.B. (Porter,J.B.) ;海德,R.C. (Hider,R.C.) ,非转铁蛋白结合铁的性质:柠檬酸铁复合物和地中海贫血时代的研究(Nature of non-transferrin-bound iron:studies on iron citrate complexes and the thalassemic era),生物无机化学杂志(J.Biol.Inorg.Chem.),2008,13,57-74。

[0005] 目前FDA批准的可注射铁-碳水化合物产品有五种(1) INFeD®/Dexferrum®(右旋糖酐铁)、Ferahem®超顺磁纳米氧化铁(ferumoxytol)、Injectafer®(羧基麦芽糖铁)、Venofer®(蔗糖铁)、Ferrlecit®(葡萄糖酸钠铁复合物)。以名称Venofer®出售的蔗糖铁被调配成胶体悬浮液,其分子量(M_w)为约34,000-60,000道尔顿并且分子式如下:

[0006] $[\text{Na}_2\text{Fe}_5\text{O}_8(\text{OH}) \cdot 3(\text{H}_2\text{O})]_n^m (\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{11})$

[0007] 其中n是铁聚合度,并且m是与多核聚合铁核复合的蔗糖分子(C._{sub.}12H._{sub.}220._{sub.}11)的数量:

[0008] $[\text{Na}_2\text{Fe}_5\text{O}_8(\text{OH}) \cdot 3(\text{H}_2\text{O})]_n$

[0009] 每mL含有20mg元素铁,以蔗糖铁形式存在于注射用水中。Venofer®可以5mL单剂量小瓶(每5mL 100mg元素铁)和10mL单剂量小瓶(每10mL 200mg元素铁)提供。所述药物产品含有大约30%蔗糖w/v(300mg/mL)并且具有10.5-11.1的pH。所述产品不含防腐剂。注射液的渗透压为1,250mOsmol/L。

[0010] 用于合成铁碳水化合物的方法由劳伦斯(Lawrence)等人在WO 97/11711(1997)中

描述,其公开了用于治疗缺铁的羟基氧化铁-右旋糖酐组合物,其具有优选分子量范围为约250,000到300,000道尔顿的椭圆形颗粒。

[0011] 最近,蔗糖铁已与原卟啉锡(SnP)结合使用,以诱导获得性细胞抵抗能力而不会对器官造成伤害。参见授予扎格(Zager)等人的美国专利第9,844,563号。本发明人已经发现需要一种蔗糖铁调配物,其可以容易地与原卟啉锡(SnP)组合,其稳定并且可以单独或与如SnPP等另一种剂组合注射入患者以治疗缺铁或实现其肾保护作用。

发明内容

[0012] 本发明涉及具有期望性质的水性蔗糖铁组合物。一方面,所述水性蔗糖铁组合物包括蔗糖铁和碳酸氢盐。一方面,本发明涉及一种水性铁药物组合物,其包括:蔗糖铁;碳酸氢盐;和药学上可接受的水性载体。另一方面,本发明涉及一种用于预防或治疗肾脏疾病或病症的方法,其包括静脉内施用治疗有效量的水性铁组合物,其中所述水性铁组合物包括蔗糖铁和碳酸氢盐。

附图说明

- [0013] 图1示出了铁碳水化合物的结构。
- [0014] 图2是施用水性铁组合物后18小时肾脏的蛋白质印迹。
- [0015] 图3示出了三种S1制剂的GPC色谱图。
- [0016] 图4示出了图3的缩放视图。
- [0017] 图5示出了三种S1制剂的GPC色谱图。
- [0018] 图6示出了图5的缩放视图。
- [0019] 图7示出了三种S1制剂的GPC色谱图。
- [0020] 图8示出了图7的缩放视图。
- [0021] 图9示出了S1、S2和S3的GPC比较。
- [0022] 图10示出了S1的AFM顶视图和侧视图。
- [0023] 图11示出了S1,位置1处的粒度分析。
- [0024] 图12示出了S1,三种颗粒的手动截面分析。
- [0025] 图13示出了S1和最佳库匹配蔗糖的FTIR光谱。
- [0026] 图14示出了S2和最佳库匹配蔗糖的FTIR光谱。
- [0027] 图15示出了S3和最佳库匹配右旋糖酐的FTIR光谱。
- [0028] 图16示出了S1-制剂1的¹H NMR光谱。
- [0029] 图17示出S2-制剂1的¹H NMR光谱。
- [0030] 图18示出S3-制剂1的¹H NMR光谱。
- [0031] 图19示出S1-制剂1的¹³C NMR光谱。
- [0032] 图20示出S2-制剂1的¹³C NMR光谱。
- [0033] 图21示出S3-制剂1的¹³C NMR光谱。
- [0034] 图22示出三个样本(冻干)的原始数据比较。
- [0035] 图23示出了来自所有三个样本(S3的两个重复)的数据的偏移叠加。
- [0036] 图24示出了在氮气吹扫条件下的S1、S2和S3的TGA热谱图。

[0037] 图25示出了S1、S2和S3的DSC热谱图。

具体实施方式

[0038] 在一个实施例中,本发明涉及一种水性蔗糖铁(FeS)和碳酸氢盐(FeS-碳酸氢盐)组合物。本发明人已经发现,本组合物具有有益性质。一方面,本发明的FeS-碳酸氢盐组合物可以用作肾保护剂。发明人已经发现,与市售形式的FeS相比,根据本发明的实施方式的FeS-碳酸氢盐组合物在肾脏中被优先吸收。此外,本发明人已经发现,相对于单独的FeS,FeS-碳酸氢盐导致肾脏保护分子的优先上调。另一方面,本发明的FeS-碳酸氢盐组合物可以有利地与如原卟啉锡(SnP)等其它肾保护剂组合以容易地形成可注射肾保护剂。

[0039] 使用FeS-碳酸氢盐的一个优点是,本组合物导致肾保护作用增强。具体地,发明人发现,相对于单独的FeS,FeS-碳酸氢盐优先上调肾脏保护分子。尽管不希望受理论束缚,但本发明人已经提出,除了FeS之外的碳酸氢盐可以改变存在的Fe(III)和Fe(II)的相对水平。由于在FeS-碳酸氢盐产品中观察到发红,发明人已经提出,本发明的组合物可以包含升高水平的Fe(II)。鉴于Fe(II)相对于Fe(III)的反应性更高,这可以解释肾保护作用升高。

[0040] 使用FeS-碳酸氢盐的一个优点是,碳酸氢盐具有缓冲作用。当使用原卟啉锡组合物时,这可能是有利的,因为SnPP最好在低pH下储存,以防止在储存期间发生不需要的二聚化。根据本公开,SnPP组合物可以以小于或等于约1:1的SnPP:FeS,例如约1:2、约1:4、约1:8、约1:10、约1:20、约1:50、约1:100、约1:1000、约1:10,000、约1:100,000、约1:1,000,000或其间的任何整数或子范围,与FeS-碳酸氢盐组合。

[0041] 一方面,所述组合物具有如实例1中所述使用GPC测量的分子量。Mp优选在介于25,000和35,000道尔顿之间的范围内,更优选介于28,000和32,000道尔顿之间,并且最优选为约29,000道尔顿。Mw优选在介于25,000和45,000道尔顿之间的范围内,更优选介于30,000和40,000道尔顿之间,甚至更优选介于33,000和38,000道尔顿之间,并且最优选为约34,000道尔顿。Mn优选在介于15,000和30,000道尔顿之间的范围内,更优选介于20,000和25,000道尔顿之间,并且最优选为约24,000道尔顿。多分散性(PDI)优选在1.35到1.60的范围内,更优选在1.38和1.5的范围内,甚至更优选在1.40和1.48的范围内,并且最优选为约1.4。

[0042] 一方面,所述组合物具有-3.0mV或更小,更优选-7.0mV或更小,最优选-10mV左右的稳定 ζ 电位。一方面,所述组合物具有小于8.5%,优选小于8.0%,最优选约7.7%的总有机碳。一方面,根据实例1测量的渗透压在550和1600mOsm/kg的范围内,优选在1500和1580mOsm/kg的范围内,并且最优选为约1540mOsm/kg。

实例1

[0044] 本发明涉及一种通过将足够的蔗糖铁复合物溶解在水(约3.5L)中以在稀释至6.0L时得到12mg/mL(以铁表示)溶液而制备的组合物。计算液体的最终体积6100mL(6.1L)所需的蔗糖铁的量,以使最终浓度为12mg/mL。这需要73.2g铁。蔗糖铁的使用效能为0.0550。因此,需要73.2g/0.0550或1331g±1g蔗糖铁。将1331g±1g的蔗糖铁直接称取到6.0L锥形烧瓶中。向锥形烧瓶中加入大约3-3.5L水,并搅拌烧瓶的内容物。

[0045] 碳酸氢钠的加入量应使最终碳酸氢钠浓度在稀释至6.0L时为10mg/mL。称取109.8±0.1g碳酸氢钠并加入到6.0L烧瓶中。

[0046] 氯化钠的加入量应使稀释后的最终氯化钠浓度为9.0mg/mL。称取 54.9 ± 0.1 g氯化钠并加入到6.0L烧瓶中。将悬浮液搅拌30-120分钟,得到黑色不透明溶液。

[0047] 用pH计监测溶液的pH,同时分小份加入1M氢氧化钠直至达到pH 10.30并保持稳定。将 40.0 ± 0.1 g氢氧化钠加入到1.0L锥形烧瓶中。将 1.0 ± 0.1 L水加入到1.0L锥形烧瓶中并搅拌直至所有氢氧化钠溶解。固定pH探针以监测6.0L锥形烧瓶的pH,并以 <100 mL份加入氢氧化钠直至pH= 10.3 ± 0.1 。然后,将溶液搅拌10分钟。10分钟之后再次检查pH,并且如有必要,将其调整到pH= 10.3 ± 0.1 之内。

[0048] 然后,将溶液转移到容量精确的烧瓶中并用水稀释至6.1L。使用2L容量瓶两次将4L 10.3pH溶液准确转移到6L锥形烧瓶中。剩余的10.3pH溶液在容量瓶中稀释至2L并加入到6L锥形烧瓶中。使用100mL刻度量筒向6.0L锥形烧瓶中加入 100 ± 0.1 mL,并将所得溶液搅拌10分钟。

[0049] 所得产物溶液呈深红色至棕色。样本制剂中存在两种铁同位素,其比例与标准制剂中的比例一致。所得材料具有10.3的pH,其在10.1-10.4的优选限度内。根据,所得材料具有千分之11.5/11.6(mg/mL)铁,SOP 174472是通过电感耦合等离子体质谱法确定铁。

[0050] 所得组合物的另外的性质可在以下表1中找到:

表 1: 实例 1 的组合物的性质			
测试	观察/结果	规范	测试方法的参考
描述	棕色至深棕色粉末	棕色至深棕色粉末	内部
溶解性	易溶于水。几乎不溶于甲醇	易溶于水。几乎不溶于甲醇	
标识			
铁	红色排出	红色应排出	USP38 蔗糖铁注射液专著
蔗糖	符合规定	测定制剂色谱图中主峰的保留时间对应于标准制剂色谱图中的主峰保留时间,如在蔗糖测定中所获得。	USP38 蔗糖铁注射液专著。
分子量			
Mw	52149 Da	介于 34000 和 60000 Da 之间	USP 38 蔗糖铁注射液专著_方法验证
Mn	35897 Da	不小于 24000 Da	
Mw/Mn	1.453	不大于 1.70	
pH	11.04	介于 10.50 和 11.0 之间	USP38<791>蔗糖铁注射液专著
比重	1.156	在 20°C 下介于 1.135 和 1.165 之间	USP38<841>蔗糖铁注射液专著
浑浊度	4.67 pH	pH 介于 4.40 和 5.30 之间	USP38 蔗糖铁注射液专著
碱度	0.68 mL	每 mL 消耗 0.5 mL 和 0.8 之间的 0.1 N 盐酸。	USP38 蔗糖铁注射液专著
铁(II)限度	0.16% w/v	不大于 0.40% w/v	USP38 蔗糖铁注射液专著
低分子量 Fe(II)和 Fe(III)复合物	在铁(II)限度极谱图中未观察到另外的峰	在铁(II)限度极谱图中不应观察到另外的峰	USP38 蔗糖铁注射液专著

[0052]	氯含量	0.013% w/w	介于 0.012% w/w 和 0.025% w/w 之间	USP 38 蔗糖铁注射液专著_方法验证
	蔗糖的测定(通过 HPLC)	85.21% w/w	以干重计, 介于 80.00% (w/w) 和 90.00% (w/w) 之间	USP 38 蔗糖铁注射液专著_方法验证
	总铁(III)测定(通过 AAS)	5.66% w/w	以干重计, 介于 5.00% w/w 和 6.00% w/w 之间。	USP 38 蔗糖铁注射液专著
	干燥失重	1.24% w/w	不大于 5.00% w/w	USP38
	重金属			
	砷	小于 2.0 ppm	不大于 2.0 ppm	内部
	铜	小于 20 ppm	不大于 20 ppm	内部
	铅	小于 20 ppm	不大于 20 ppm	内部
	残留溶剂	甲醇: 2624.41 ppm	甲醇: NMT 3000 ppm	USP 38<467>
		丙酮: 366 ppm	丙酮: NMT 5000 ppm	USP 38<467>
	渗透压	1220 mOsmol/Lit	介于 1150 和 1350 mOsmol/Lit 之间。	USP38<785>蔗糖铁注射液专著
	颗粒物质	54.66	每容器≤10 μm 6000	USP38<785>蔗糖铁注射液专著
		1.66	每容器≤25 μm 600	USP38<785>蔗糖铁注射液专著
	细菌内毒素	小于 3.70 EU/mg 铁	不大于 3.7 EU/mg 铁	USP38<785>蔗糖铁注射液专著
	微生物限度			
	总好氧细菌	20 CFU/g	不大于 100 CFU/g	USP38<61>
	总酵母和霉菌	小于 10 CFU/g	不大于 10 CFU/g	
	肠杆菌计数	小于 10 CFU/g	不大于 10 CFU/g	
	总大肠杆菌	不存在	应不存在	
	金黄色葡萄球菌	不存在	应不存在	
	铜绿	不存在	应不存在	
	假单胞菌	不存在	应不存在	
	沙门氏菌	不存在	应不存在	

[0053] 所得的FeS-碳酸氢盐组合物具有以下化学计量和物理常数,如以下表2中所示:

表 2: 化学计量和物理常数			
试剂	MW	活性百分比	名义量
蔗糖铁	736	5.5	1331 g
碳酸氢钠	84	100	110 g
氯化钠	58	100	55 g
氢氧化钠	40	100	39 g
水	46.07	1000	6.1 L

[0055] 实例2

[0056] 实例1的蔗糖铁(FeS)碳酸氢盐组合物的静脉内施用进行了4小时并且导致相对于以商品名Venofer®出售的市售蔗糖铁(FeS)组合物升高的肾血红素加氧酶1(HO-1)。结果在以下表3中示出。

表 3: 肾脏 mRNA HO-1/GAPDH			
运行编号	对照	4 小时 IV FeS, Venofer®	4 小时 IV FeS-碳酸氢盐
1	0.22	1.52	3.2
2	0.04	1.23	2.01
3	0.06	1.11	1.99
4	0.07	2.23	2.23
5		1.86	1.86
平均值	0.1	1.59	2.34
标准误差	0.04	0.21	0.23

[0057] [0058] 在肝脏中未观察到在肾脏中观察到的HO-1水平升高。相反,未观察到FeS-碳酸氢盐的HO-1水平相对于Venofer®观察到的水平的增加。结果在以下表4中示出。

表 4: 肝脏 mRNA HO-1/GAPDH			
运行编号	对照	4 小时 IV FeS, Venofer®	4 小时 IV FeS-碳酸氢盐
1	0.09	0.99	0.49
2	0.13	1.06	0.36
3	0.11	0.51	0.93
4	0.08	1.24	0.92
5		1.07	0.49
平均值	0.1	0.97	0.64
标准误差	0.01	0.12	0.12

[0059] [0060] FeS, Venofer®和FeS-碳酸氢盐的血浆BUN和肌酐相似,如以下表5和6中所示。

表 5: BUN-血浆			
运行编号	对照	4 小时 IV FeS, Venofer®	4 小时 IV FeS-碳酸氢盐
1	28	20	23
2	22	18	23
3	23	22	22
4	35	25	24
5		25	28
平均值	27	22	24

表 6: 肌酐-血浆			
运行编号	对照	4 小时 IV FeS, Venofer®	4 小时 IV FeS-碳酸氢盐
1	0.32	0.27	0.34
2	0.31	0.29	0.31
3	0.31	0.28	0.31
4	0.31	0.25	0.32
5		0.32	0.30
平均值	0.31	0.28	0.32

[0061] [0062] [0063] [0064] 实例3

[0065] 将实例1的FeS-碳酸氢盐组合物过滤并置于小瓶中,并且其具有12mg/mL的FeS浓度(CoreRx批号111002-18011)。本12mg/mL溶液的渗透压为831m0sm。对于Venofer®蔗糖铁注射液20mg/mL,美国试剂(American Regent),批号8243A,渗透压为1742m0sm。这些渗透压

测量是在没有稀释的情况下进行的。

[0066] 实例4

[0067] 施用水性铁组合物后18小时的肾脏的蛋白质印迹在图2和表7中示出：

[0068] 表7

[0069]

肾脏	正常	Venofer	RBT3
HO-1mRNA	0.1±0.04	1.59±0.21	2.34±0.23
		<0.001	<0.001(<0.05)
Ftn LC mRNA	1.10±0.06	1.36±0.04	1.47±0.09
		<0.01	<0.02(NS)
Ftn HC mRNA	1.38±0.01	1.38±0.03	1.49±0.06
		NS	NS(<0.05)*

[0070]

肝脏	正常	Venofer	RBT3
HO-1mRNA	0.10±0.01	0.97±0.012	0.64±0.12
		<0.001	<0.01(0.085)
Ftn LC mRNA	3.65±0.15	4.02±0.1	3.63±0.13
		NS	NS
Ftn HC mRNA	1.77±0.11	1.82±0.1	1.71±0.14
		NS	NS

[0071] 左侧是SnPP、FeS(Venofer)或Fe+SnPP后18小时的肾脏的重链特异性蛋白质印迹。N=正常对照。Glyc是甘油,用作阳性H链铁蛋白对照。N=正常样本(对照)。很明显,Fe诱导肾脏中的重链的增加。

[0072] 实例5

[0073] 使用实例1的蔗糖铁和碳酸氢盐的水性铁组合物通过静脉注射治疗患有慢性肾脏疾病的患者。

[0074] 实例6

[0075] 使用实例1的蔗糖铁和碳酸氢盐的水性铁组合物通过静脉注射治疗经历器官移植的患者。

[0076] 实例7

[0077] 使用实例1的蔗糖铁和碳酸氢盐的水性铁组合物与原卟啉锡组合通过静脉注射治疗经历器官移植的患者。

[0078] 实例8

[0079] 铁-蔗糖(S1、S2)和铁-右旋糖酐(SB)的三个样本通过多种分析技术进行了表征。S1是根据上述实例1制备的。S2是市售产品 Venofer®(蔗糖铁注射液)。S3是市售产品 INFeD®(右旋糖酐铁注射液)。结果在以下表8中汇总。

表 8：实例 1 与 Venofer® 和 INFeD® 的比较

分析		S1 FES 无菌液体 5 mL 无标号小瓶(6R) 批号: AK2087	S2 VENOFER (蔗糖铁注射液, USP) (20 mg/mL) 批号: 9043	S3 INFeD(右旋糖酐铁注射液, USP) (50 mg/mL) 批号: 18W11A	
[0080]	GPC	M _p	29,239	35,709	
		M _w	34,355	50,855	
		M _n	23,881	31,345	
		PDI	1.44	1.62	
[0080]	DLS	Z 平均值	15.30 nm	15.41 nm	
		PDI	0.32	0.31	
	ζ	ζ 电位	-10.16 mV	未获得稳定的读数	
		ζ 电位温度	25.0°C		
[0080]	电位	pH	10.70	10.23	
		pH 温度	25.0°C		
	AFM	位置	1 2	1 2	
		平均高度	2.38 nm 2.43 nm	3.88 nm 3.49 nm	
		最小高度	1.34 nm 1.16 nm	0.99 nm 1.20 nm	
		最大高度	3.62 nm 3.73 nm	8.35 nm 7.76 nm	
		σ	0.61 0.73	1.53 1.33	
		颗粒数	21 29	84 52	
TOC		7.69%	12.14%	8.69%	
渗透压		1540 mOsm/kg	1681 mOsm/kg	529 mOsm/kg	
[0081]	Fe ³⁺ 与 Fe ²⁺	Fe(II)	0.41 mg/mL	3.16 mg/mL	
		Fe(III)	11.43 mg/mL	16.90 mg/mL	
		总 Fe	11.87 mg/mL	20.02 mg/mL	
		% Fe(II)	3.4%	15.8%	
ICP-OES		总 Fe	1.07 wt%	1.77 wt%	
				4.51 wt%	
[0081]	其它元素的 ICP-MS 筛选	总 Na	1.26 wt%	0.50 wt%	
		汇总	未发现>50 ppm 的元素, 参见报告正文了解更多细节	未发现>80 ppm 的元素, 参见报告正文了解更多细节	
	最高浓度元素	Si, 50 ppm	Si, 80 ppm	Si, 30 ppm	
	化学族, 通过 FT-IR	蔗糖	蔗糖	右旋糖酐	

表 8: 实例 1 与 Venofer® 和 INFED® 的比较(续)

分析		S1 FES 无菌液体 5 mL 无标号小瓶(6R) 批号: AK2087		S2 VENOFER (蔗糖铁注射液, USP) (20 mg/mL) 批号: 9043		S3 INFED (右旋糖酐铁 注射液, USP) (50 mg/mL) 批号: 18W11A	
NMR 光谱法	¹ H NMR	观察到宽峰, 化学位移与右旋糖酐一致		观察到极宽峰, 化学位移与蔗糖一致		观察到宽峰, 化学位移与右旋糖酐一致	
	¹³ C NMR	峰与蔗糖一致		峰与蔗糖一致, 但略比 S1 宽		峰与右旋糖酐一致	
XRD (冻干材料)		检测到的相	wt%	检测到的相	wt%	检测到的相	wt%
		Na ₄ Fe ₂ O ₅ -氧化 化钠铁 单斜, SG: P21/n (14) PDF# 04-013-8809	5.2	C ₁₂ H ₂₂ O ₁₁ -蔗 糖 单斜, S.G.: P21 (4) PDF# 02-063-8998	42.9	Na ₄ Fe ₂ O ₅ -氧化 化钠铁 单斜, SG: P21/n (14) PDF# 04-013-8809	18.8
XRD (用 MWCO 纯化以去 除糖的材料)		非晶材料	94.8	非晶材料	57.1	非晶材料	81.2
		检测到的相	wt%	检测到的相	wt%	检测到的相	wt%
		Fe _{2.67} O ₄ -磁赤 铁矿 立方, SG: P4332 (212) PDF# [04-021-3968]	81.0	Fe _{2.67} O ₄ -磁赤 铁矿 立方, SG: P4332 (212) PDF# [04-021-3968]	89.9	Fe _{2.67} O ₄ -磁赤 铁矿 立方, SG: P4332 (212) PDF# [04-021-3968]	74.0
		FeOOH-氢氧 化氧铁 正交 PDF# [04-003-2900]	19.0	FeOOH-氢氧 化氧铁 正交 PDF# [04-003-2900]	10.1	FeOOH-氢氧化 氧铁 正交 PDF# [04-003-2900]	26.0
不稳定铁(III)的酸降 解		1.48%		2.27%		1.34%	
TGA	温度	条件	失重(%)				
	室温 到 100°	氮气 空气	3.4		1.1		3.7
	100°C	氮气	2.5		0.9		4.7
			42.7		45.0		8.2

[0083]	到 245° 245°C 到 530° 245°C 到 530° 800°C 下的 残余 物	空气	43.2	43.0	7.8
		氮气	30.2	35.4	47.1
		空气	37.4	45.1	63.0
		氮气	11.8	8.7	20.8
		空气	5.7	0.7	3.0
		氮气	12.0	9.8	20.0
		空气	11.2	10.3	21.4
		观察到的热转变			
DSC	Texo ₁ (°C)	33.8	29.2	39.2	
	ΔHexo ₁ (J/g)	88.0	47.6	99.9	
	Texo ₂ (°C)	154.9	144.6	N/A	
	起始 Texo ₂ (°C)	141.0	127.1	N/A	
	ΔHexo ₂ (J/g)	171.7	148	N/A	

[0084] 最后,将接收的样本S1一式三份地用稀HCl滴定,以确定铁-蔗糖可注射溶液中的羟值。滴定的终点是pH=7.0。假设滴定的所有碱性物种都来自与羟基氧化铁核相关联的氢氧化物,则假设滴定中使用的H⁺的总摩尔数等于OH⁻的摩尔数。考虑到TOC和通过GPC得到的Mw(或Mn),S1中的蔗糖铁的分子式计算如下:

[0085] 基于Mw的计算:[Na₆Fe₅₀₈(OH)₅•3H₂O]₁₃•73(C₁₂H₂₂O₁₁)

[0086] 基于Mn的计算:[Na₆Fe₅₀₈(OH)₅•3H₂O]₉•51(C₁₂H₂₂O₁₁)。以下表9示出了样本制备和标识的细节。

表 9: 样本制备和标识		
样本标识	描述	接收日期
S1	FeS 无菌液体 5 mL 无标号小瓶(6R) 批号: AK2087 数量: 15	2019 年 7 月 11 日
S2	Venofer(蔗糖铁注射液, USP) 100 mg 元素铁/5 mL(20 mg/mL) 批号: 9043 有效期: 2 月 21 日 (2 个, 每个为 10 x 5 mL)	2019 年 7 月 11 日
S3	INFeD(右旋糖酐铁注射液, USP) 100 mg 元素铁/2 mL (50 mg/mL) 有效期: 10/2021 批号: 18W11A (4 个, 每个为 10 x 2 mL)	2019 年 7 月 11 日

[0088] 样本制备:

[0089] 除非另有说明,否则在分析之前将样本冻干成干残留物。

[0090] 凝胶渗透色谱(GPC):

[0091] GPC用于确定聚合物的分子量分布。在GPC分析中,将聚合物溶液通过填充有多孔凝胶的柱。基于分子大小分离样本,其中较大分子比较小分子洗脱得更快。检测每个组分的保留时间并将其与校准曲线进行比较,然后使用所得数据计算样本的分子量分布。

[0092] 并非独一无二的分子量,分子量分布才是所有类型合成聚合物的特性。为了表征这种分布,使用了统计平均值。这些平均值中最常见的是“数均分子量”(M_n)和“重均分子量”(M_w)。

[0093] 数均分子量类似于与一组数字相关联的标准算术平均值。当应用于聚合物时,数均分子量是指聚合物中的分子的平均分子量。数均分子量被计算为每个分子都具有相同的重要性,而不管其单独的分子量如何。数均分子量由下式计算,其中 N_i 是摩尔质量等于 M_i 的分子的数量。

$$[0094] \bar{M}_n = \frac{\sum_i N_i M_i}{\sum_i N_i}$$

[0095] 重均分子量 M_w 在计算方面略有不同且含义大不相同。重均分子量是分子量分布的另一种统计描述符,相较于分布中的小分子,它为较大分子提供了更大的重要性。下式示出了重均分子量的统计计算。

$$[0096] \bar{M}_w = \frac{\sum_i N_i M_i^2}{\sum_i N_i M_i}$$

[0097] 对于GPC,通过在磷酸盐缓冲液中稀释(按照USP专著方法)制备样本并进行分析以确定每个样本中的分子量分布。结果在以下汇总在表10-12中。来自分析的代表性色谱图在图3-9中呈现。

[0098] 重均分子量有两个一般原因。首先,如果比较例如韧性,较长分子相较于较短分子对聚合物分布的韧性影响更大。重均分子量计算强调了这些较长分子,并提供了可以描述存在于分子量分布中的长分子的相对贡献的比较数字。重均分子量还是与通过光散射、小角中子散射(SANS)和沉降速度进行的聚合物分子量确定直接相关的数字。

[0099] 其次,重均分子量提供了对分子量分布的形状的深入理解。此值与数均分子量一起提供了分子量分布宽度的比率确定,其被称为多分散性指数或PI。PI被定义为 M_w/M_n 的比率。PI越小,分布越分散。PI可能的最低值是1。这表示单分散样本——分布中的所有分子都具有相同分子量的聚合物。

[0100] 尽管通常不会提到,但也提供了“z平均分子量”(M_z)。此分子量平均值是进一步描述分子量分布的值。此值可容易地从沉降平衡确定。

[0101] 有时还会包含峰分子量 M_p 。峰分子量值被定义为分子量分布的众数。它表示分布中最丰富的分子量。此值也提供了对分子量分布的深入理解。

[0102] 大多数GPC测量是相对于不同的聚合物标准品(通常是聚苯乙烯)进行的。结果的准确性取决于所分析聚合物的特性与所使用标准品的特性的匹配程度。分别校准的不同系列测定之间的预期重现性误差为约5-10%并且是GPC测定的有限精度的特性。因此,当在同一系列测定期间比较不同样本的分子量分布时,GPC结果最为有用。

[0103] GPC精度和偏差基于统计数据,例如测量平均值、标准偏差、相对百分比差异和/或相对标准偏差百分比。对于定量分析,上表中列出的量参考了已知量的标准品并且是定量的。制备了校准曲线,并且在上述报告中参考了相对标准偏差和相对百分比差异信息。对于半定量,由测量系统的统计过程控制确定的典型再现性估计为约10% (95%置信水平,k~2)。这种再现性是对单个标准测量的不确定性随时间的估计,并且特定测量中的不确定性

必须根据具体情况确定。对于定性分析，并未对分析参考标准品进行分析以确认单个组分的存在。在此种情况下，无法为所提供匹配的“不确定性”赋予数值。

[0104] 注意，样本S1和S2含有具有独一无二的分子量分布的两个峰，而样本SB含有三个峰。还需注意，无法计算“峰2”（小分子峰，可能是蔗糖）的Mp，因为峰使检测器饱和；样本以适合表征较高分子量物种的浓度进行分析，其代价是用较不感兴趣的较低分子量物种使检测器饱和。

表 10: 样本 S1 的 GPC 数据的汇总								
样本描述	制剂	注射液	M _p	M _n	M _w	M _z	PD	
[0105]	S1 峰 1	1	28,558	23,158	33,501	49,457	1.45	
			28,558	22,954	34,613	52,469	1.51	
		2	29,137	24,149	33,976	47,218	1.41	
			29,727	24,329	34,908	51,148	1.44	
		3	29,727	24,188	34,658	48,687	1.43	
			29,727	24,510	34,471	47,718	1.41	
	平均值		29,239	23,881	34,355	49,450	1.44	
	标准偏差		575	655	520	2,028	0.04	
	% RSD		2.0	2.7	1.5	4.1	2.6	
	S1 峰 2	1	256	281	306	1.10		
			256	281	306	1.10		
		2	249	278	307	1.12		
			249	278	307	1.12		
		3	251	279	306	1.11		
			251	279	306	1.11		
[0106]	平均值		N/A	252	279	306	1.11	
	标准偏差		N/A	3	1	1	0.01	
	% RSD		N/A	1.3	0.5	0.2	0.8	

表 11: 样本 S2 的 GPC 数据的汇总								
样本描述	制剂	注射液	M _p	M _n	M _w	M _z	PD	
[0107]	1	1	35,587	30,778	51,407	91,042	1.67	
		2	34,884	31,180	50,455	83,903	1.62	
		1	35,587	31,206	51,080	86,265	1.64	
		2	35,587	31,442	50,835	84,143	1.62	
	3	1	36,303	31,997	50,985	82,454	1.59	
		2	36,303	31,469	50,368	80,420	1.60	
	平均值		35,709	31,345	50,855	84,705	1.62	
	标准偏差		535	404	392	3,660	0.03	
	% RSD		1.5	1.3	0.8	4.3	1.7	
	S2 峰 2	1	242	286	327	1.18		
			243	286	328	1.18		
		2	241	287	331	1.19		
			240	287	331	1.20		
		3	245	286	326	1.17		
			243	288	332	1.19		
	平均值		N/A	242	287	329	1.18	
	标准偏差		N/A	2	1	2	0.01	
	% RSD		N/A	0.7	0.3	0.8	0.9	

表 12: 样本 S3 的 GPC 数据的汇总

样本描述	制剂	注射液	M _P	M _N	M _w	M _z	PD
[0108]	S3 峰 1	1	83,090	71,378	93,965	124,983	1.32
		2	83,090	70,426	92,618	121,641	1.32
	2	1	83,090	70,660	92,582	121,443	1.31
		2	83,090	70,030	92,525	123,025	1.32
	3	1	83,090	70,719	92,723	121,912	1.31
		2	83,090	70,627	92,615	121,900	1.31
	平均值		83,090	70,640	92,838	122,484	1.31
	标准偏差		0	440	556	1,342	0.00
	% RSD ¹		0.0	0.6	0.6	1.1	0.3
	S3 峰 2	1	6,749	4,235	6,558	9,203	1.55
		2	6,607	4,209	6,503	9,096	1.55
		2	6,607	4,179	6,492	9,135	1.55
		3	6,607	4,156	6,434	8,988	1.55
		1	6,607	4,175	6,496	9,143	1.56
		2	6,607	4,162	6,488	9,140	1.56
		平均值		6,631	4,186	6,495	9,118
		标准偏差		58	30	72	0.01
		% RSD ¹		0.9	0.7	0.6	0.8
		1	373	305	331	353	1.09
[0109]		2	373	334	353	367	1.06
		2	373	342	359	373	1.05
		3	373	342	360	374	1.05
		2	373	344	361	375	1.05
		平均值		373	330	350	366
		标准偏差		0	17	14	10
		% RSD ¹		0.0	5.3	3.9	2.7

[0110] 动态光散射

[0111] PSD分析是用激光衍射仪进行的。所述测量根据颗粒云的激光衍射谱计算体积分布。然后,使用算法处理本原始散射数据,并基于等效球体直径呈现。结果已在柱状图中基于体积(质量)进行汇总,给出小于和大于所指示尺寸的差分体积百分比。

[0112] 粒度分析在Malvern®Zetasizer Nano ZS动态光散射(DLS)仪器上进行。DLS是一种集成技术,它分析由以布朗运动运动的颗粒散射的光,并基于颗粒的扩散速率生成粒度分布。原始散射数据使用复杂的算法进行处理,并基于强度加权的流体动力学直径(HYDRODYNAMIC DIAMETER)呈现。所述分析技术在ISO 22412:2008粒度分析——动态光散射(DLS)(Particle Size Analysis-Dynamic Light Scattering(DLS))以及ASTM E2490-09(2015)通过光子相关光谱法(PCS)测量悬浮液中的纳米材料的粒度分布的标准指南(Standard Guide for Measurement of Particle Size Distribution of Nanomaterials in Suspension by Photon Correlation Spectroscopy(PCS))中进行了汇总。

[0113] 接收的样本是注射用水(WFI),并通过DLS进行分析以给出颗粒的整体物理尺寸。

[0114] 来自分析的强度加权和体积加权结果分别在表13和表14中呈现。

表 13: DLS 结果(强度加权)的汇总

样本 ID	重复	累积结果		NNLS 结果 ¹					
		Z-平均值 ²	PDI ₃	峰 1 (nm)	峰 1 宽度 (nm)	峰 2 (nm)	峰 2 宽度 (nm)	峰 3 (nm)	峰 3 宽度 (nm)
[0115]	重复 1	13.55	0.30	17.12	10.45	2419	1460	无峰	无峰
	重复 2	14.72	0.35	14.48	6.11	522.4	218.3	4668	838.3
	重复 3	17.64	0.30	16.22	6.91	705.5	425.1	4527	959.1
	平均值	15.30	0.32	15.94	7.82	1215.6	701.1	4598	898.7
[0116]	S2	重复 1	15.76	0.32	18.79	10.60	3271	1497	无峰
		重复 2	15.69	0.35	16.39	7.83	1017	574.5	4213
	S3	重复 3	14.79	0.27	18.33	11.76	4037	1136	672.2
		平均值	15.41	0.31	17.84	10.06	2775	1069.2	2442.6
[0117]		重复 1	17.35	0.22	20.9	11.18	3726	1240	379.5
		重复 2	16.17	0.20	18.43	8.10	3444	1425	无峰
		重复 3	17.13	0.22	20.27	9.95	3466	1276	812.4
		平均值	16.88	0.21	19.87	9.74	3545.3	1313.7	596.0

[0117] ¹NNLS=非负最小二乘数据; ²Z-平均值=平均粒度分布; ³PDI=多分散性指数

表 14: DLS 结果(加权体积)的汇总									
样本 ID	重复	累积结果		NNLS 结果 ¹					
		Z-平均值 ²	PDI ₃	峰 1 (nm)	峰 1 宽度 (nm)	峰 2 (nm)	峰 2 宽度 (nm)	峰 3 (nm)	峰 3 宽度 (nm)
[0118]	重复 1	13.55	0.30	7.94	3.89	1354	455.9	无峰	无峰
	重复 2	14.72	0.35	2.89	0.65	9.292	3.711	714.3	317.9
	重复 3	17.64	0.30	10.70	4.11	970.4	413.9	4904	993.8
	平均值	15.30	0.32	7.18	2.88	777.9	291.2	2809	655.9
	重复 1	15.76	0.32	8.55	4.46	1398	406.3	4450	1157
	重复 2	15.69	0.35	8.19	4.39	1138	406.7	无峰	无峰
	重复 3	14.79	0.27	8.88	4.21	无峰	无峰	无峰	无峰
	平均值	15.41	0.31	8.54	4.35	1268.0	406.5	4450	1157.0
[0119]	重复 1	17.35	0.22	11.66	5.03	无峰	无峰	无峰	无峰
	重复 2	16.17	0.20	11.61	4.62	4511	1135	无峰	无峰
	重复 3	17.13	0.22	11.66	5.03	1210	430.7	无峰	无峰
	平均值	16.88	0.21	11.64	4.89	2860.5	782.9	无峰	无峰

[0119] 1NNLS=非负最小二乘数据; ²Z-平均值=平均粒度分布; ³PDI=多分散性指数

[0120] ζ 电位

[0121] 样本通过在缓冲液中稀释来制备以获得 ζ 电位 (按照纳米材料 (Nanomaterials) 2018, 8, 25, 当在10mM NaCl中稀释时, 仪器无法获得稳定的读数)。在 ζ 电位分析时记录pH和温度。结果在以下表6至表8中汇总。无法获得S2的稳定读数。 ζ 电位测试的结果在

[0122] 表15-17中报告。

表 15: 样本 S1 的 ζ 电位数据										
样本 ID	等分试样	重复	ζ 电位 (mV)	平均 ζ 电位 (mV)	ζ 电位温度 (°C)	pH	PH 温度 (°C)	电导率 (mS/cm)	平均 电导率 (mS/cm)	电导率 温度 (°C)
[0123]	V1KCJ405 S1	1	1 -8.77	-10.42	25	10.7	25	10.0	11.2	25
			2 -8.87					11.1		
			3 -12.2					11.6		
			4 -9.08					11.7		
			5 -13.2					11.8		
		2	1 -10.1	-9.90	25	10.69	25	10.1	11.4	25
			2 -8.86					11.4		
			3 -8.25					11.7		
			4 -11.4					11.8		
			5 -10.9					11.9		

表 16: 样本 S2 的 ζ 电位数据(无法达到稳定的读数)										
样本 ID	等分试样	重复	ζ 电位 (mV)	平均 ζ 电位 (mV)	ζ 电位温度 (°C)	pH	pH 温度 (°C)	电导率 (mS/cm)	平均 电导率 (mS/cm)	电导率温度 (°C)
[0124] V1KCJ405 S2	1	1	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
		2	N/A					N/A		
		3	N/A					N/A		
		4	N/A					N/A		
		5	N/A					N/A		
	2	1	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
		2	N/A					N/A		
		3	N/A					N/A		
		4	N/A					N/A		
		5	N/A							

表 17: 样本 S3 的 ζ 电位数据										
样本 ID	等分试样	重复	ζ 电位 (mV)	平均 ζ 电位 (mV)	ζ 电位温度 (°C)	pH	pH 温度 (°C)	电导率 (mS/cm)	平均 电导率 (mS/cm)	电导率温度 (°C)
[0125] V1KCJ405 S3	1	1	-3.35	-2.972	25	10.25	22.0	7.15	7.828	25
		2	-2.23					7.80		
		3	-2.13					8.00		
		4	-3.41					8.08		
		5	-3.74					8.11		
		1	-1.78					7.32		
		2	-3.07					7.99		
		3	-0.37					8.19		
		4	-2.53					8.27		
		5	-3.52					8.29		

[0126] 原子力显微术(AFM)

[0127] 使用MilliQ过滤水 ($18.2\text{M}\Omega/\text{cm}$, 4ppb TOC) 将接收的样本稀释50倍。将约 $10\mu\text{L}$ 这些稀释溶液沉积到新鲜切割的云母片上，并使其孵育约1分钟。然后，将样本用MilliQ水冲洗5次并用氮气干燥。在每个样本上成像两个 $1\mu\text{m} \times 1\mu\text{m}$ 区域。这些图像的地形差异以棕色为低而白色为高的颜色呈现。z范围标注在图像右侧的垂直比例尺上。这些表面的透视(3-D)视图也与标题中注明的垂直夸大一起包含。

[0128] 进行粒度分析以表征每个区域内存在的颗粒的高度。0.5nm的高度阈值用于标识感兴趣的颗粒，同时排除非代表性特征。最大高度、最小高度和平均高度结果在表18中汇总。

表 18: 粒度分析结果						
样本 ID	位置	平均高度(nm)	最小高度(nm)	最大高度(nm)	σ	颗粒的数量
[0129] S1	1	2.38	1.34	3.62	0.61	21
	2	2.43	1.16	3.73	0.73	29
S2	1	3.88	0.99	8.35	1.53	84
	2	3.49	1.20	7.76	1.33	52
S3	1	4.20	1.19	10.19	1.46	117
	2	3.23	0.91	7.23	1.47	49
空白	1	n/a	n/a	n/a	n/a	0

[0130] 进行截面分析以手动测量代表性颗粒的高度。S1在位置1处的截面分析在图10、11和12中示出。对于S1、S2、SB中的每一个，结果在表19中汇总。

表 19：粒度分析结果				
样本 ID	位置	颗粒 1 高度(nm)	颗粒 2 高度(nm)	颗粒 3 高度(nm)
S1	1	3.50	3.35	2.63
	2	3.67	2.67	2.44
S2	1	4.96	2.68	4.77
	2	3.51	3.95	6.48
S3	1	3.75	6.81	3.89
	2	4.37	4.27	3.81

[0132] 总有机碳 (TOC)

[0133] 样本中的总有机碳 (TOC) 通过从总碳中减去无机碳来计算 (使用燃烧碳分析仪确定)。结果在以下表20中汇总。

表 20：总有机碳(TOC)的计算								
样本 ID	重复	总碳 (wt%) ¹	平均总碳	%RSD	总无机碳	平均总碳	%RSD ₂	平均总有机碳 (wt%) ¹
S1	重复 1	8.07	7.92	1.8%	0.23%	0.23	0.0%	7.69
	重复 2	7.89			0.23%			
	重复 3	7.79			0.23%			
S2	重复 1	12.27	12.17	0.8%	0.03%	0.03	0.0%	12.14
	重复 2	12.15			0.03%			
	重复 3	12.08			0.03%			
S3	重复 1	8.56	8.69	2.5%	< 0.03%	<0.03	-	8.69
	重复 2	8.57			< 0.03%			
	重复 3	8.94			< 0.03%			

[0136] ¹wt % = 重量百分比; ²%RSD = 相对标准偏差

[0137] 渗透压

[0138] 使用蒸气压法测量样本的渗透压。蒸气压法测定样本在室温下自然平衡时的渗透压。渗透压测试的结果在表21中汇总。

表 21：渗透压结果的汇总				
样本 ID	重复	渗透压(mOsm/kg)	平均渗透压(mOsm/kg)	%RSD ¹
S1	重复 1	1539	1540	0.1%
	重复 2	1541		
	重复 3	1539		
S2	重复 1	1677	1681	0.2%
	重复 2	1682		
	重复 3	1683		
S3	重复 1	533	529	0.7%
	重复 2	527		
	重复 3	526		

[0140] Fe⁺³与Fe⁺²

[0141] 根据客户古普塔 (Gupta) 等人提供的方法参考, 将每个样本的等分试样稀释到浓盐酸中。¹然后, 根据斯图基 (Stookey) 概述的方法对样本进行分析。²结果在表22中示出。

表 22: 铁物种形成的汇总

样本 ID	重复	Fe (II) (mg/mL)	平均 Fe (II) (mg/mL)	%RSD	Fe (III) (mg/ mL)	平均 Fe (III) (mg/mL)	%RSD	Fe (还原) (总铁, mg/mL)	平均 Fe (III) (mg/mL)	%RSD	%Fe (II)
[0142]	S1 重复 1	0.43	0.41	4.3%	11.20	11.43	1.8%	11.70	11.87	1.3%	3.4%
	S1 重复 2	0.41			11.60			12.00			
	S1 重复 3	0.39			11.50			11.90			
[0143]	S2 重复 1	3.16	3.16	1.6%	16.80	16.90	1.0%	19.90	20.03	1.2%	15.8%
	S2 重复 2	3.21			17.10			20.30			
	S2 重复 3	3.11			16.80			19.90			
[0144]	S3 重复 1	0.45	0.44	2.0%	51.70	50.90	1.7%	52.20	51.33	1.8%	0.8%
	S3 重复 2	0.43			51.00			51.40			
	S3 重复 3	0.43			50.00			50.40			

[0144] % RSD=相对标准偏差

[0145] 通过电感耦合等离子体/质谱法 (ICP/MS) 的元素筛选和通过电感耦合等离子体/光学发射光谱法 (ICP/OES) 的总铁和钠含量

[0146] ICP/OES是一种光谱技术,用于按元素标识和量化组分。在ICP中,电感耦合将高频能量转移到惰性气体流中,所述惰性气体流含有以气溶胶形式存在的样本。能量使气溶胶蒸发,同时激发所得的自由原子,使得它们发光。然后,这种光的强度与发射原子的浓度有关。在分析运行序列完成之前、期间和之后,本技术需要仪器的校准和第二来源校准验证。此外,仪器空白遵循每个检查验证标准。这确保在分析序列期间没有残留。ICP进行的主要元素的浓度测量的不确定性通常在3%到5%的范围内(95%置信水平)。微量元素的浓度的不确定性可能要高得多。

[0147] 样本S1至S3通过ICP-MS来分析金属和/或其它元素。还通过ICP-OES分析样本以确定总铁和钠含量。一式三份地在接收时分析样本。结果在表23-25中汇总。

表 23: S1 中的由 ICP 检测的元素的汇总

元素	S1 浓度 (ppm wt%) ¹ 重复 1	S1 浓度 (ppm wt%) ¹ 重复 2	S1 浓度 (ppm wt%) ¹ 重复 3	S1 平均 浓度 (ppm wt%)
Li	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Be	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
B	4.2	4.1	4.1	4.1
Na ²	1.27%	1.25%	1.25%	1.26%
Mg	0.9	0.9	0.9	0.9
Al	6.9	6.8	7.0	6.9
Si	50	49	51	50
P	2.3	2.5	2.5	2.4
K	10	10	10	10
Ca	2	1	<1	<2
Sc	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Ti	0.2	0.2	0.2	0.2
V	0.4	0.4	0.4	0.4
Cr	4.6	4.4	4.6	4.5
Mn	8.4	8.5	8.7	8.5
Fe ²	1.07%	1.07%	1.07%	1.07%
Co	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Ni	1.1	1.1	1.1	1.1
Cu	0.3	0.3	0.3	0.3
Zn	1.2	1.2	1.2	1.2
Ga	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Ge	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
As	0.2	0.2	0.2	0.2
Se	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Rb	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Sr	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Y	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Zr	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Nb	0.2	0.2	0.2	0.2
Mo	0.6	0.6	0.6	0.6
Ru	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Rh	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Pd	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Ag	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1

[0148]

[0149]

表 23: S1 中的由 ICP 检测的元素的汇总(续)

元素	S1 浓度 (ppm wt%) ¹ 重复 1	S1 浓度 (ppm wt%) ¹ 重复 2	S1 浓度 (ppm wt%) ¹ 重复 3	S1 平均 浓度 (ppm wt%)
Cd	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
In	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
Sn	0.2	0.1	0.1	0.1
Sb	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
Te	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
Cs	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
Ba	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
La	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
Ce	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
Pr	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
Nd	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
Sm	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
Eu	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
Gd	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
Tb	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
Dy	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
Ho	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
Er	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
Tm	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
Yb	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
Lu	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
Hf	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
Ta	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
W	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
Re	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
Os	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
Ir	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
Pt	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
Au	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
<hr/>				
Hg	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
Tl	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
Pb	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
Bi	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
Th	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
U	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1

[0150]

[0151]

表 24: S2 中的由 ICP 检测的元素的汇总

元素	S2 浓度 (ppm wt%) ¹ 重复 1	S2 浓度 (ppm wt%) ¹ 重复 2	S2 浓度 (ppm wt%) ¹ 重复 3	S2 平均 浓度 (ppm wt%) ¹
Li	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Be	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
B	6.8	6.8	6.8	6.8
Na ²	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%
Mg	1.9	1.9	1.9	1.9
Al	5.6	5.8	5.7	5.7
Si	78	80	79	78.5
P	1	1	1	1
K	10	10	10	10
Ca	11	12	12	11.7
Sc	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Ti	1.0	1.0	1.0	1
V	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Cr	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Mn	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Fe ²	1.77%	1.76%	1.77%	1.77%
Co	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Ni	0.1	0.1	0.1	0.1
Cu	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Zn	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Ga	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Ge	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
As	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Se	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Rb	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Sr	0.2	0.2	0.2	0.2
Y	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Zr	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Nb	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Mo	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Ru	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Rh	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Pd	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Ag	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Cd	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
In	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Sn	0.4	0.4	0.4	0.4
Sb	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
[0153]	Te	<0.1	<0.1	<0.1
	Cs	<0.1	<0.1	<0.1

表 24: S2 中的由 ICP 检测的元素的汇总(续)				
元素	S2 浓度 (ppm wt%) ¹ 重复 1	S2 浓度 (ppm wt%) ¹ 重复 2	S2 浓度 (ppm wt%) ¹ 重复 3	S2 平均 浓度 (ppm wt%) ¹
Ba	3.7	3.7	3.6	3.7
La	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
Ce	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
Pr	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
Nd	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
Sm	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
Eu	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
Gd	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
Tb	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
Dy	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
Ho	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
Er	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
Tm	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
Yb	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
Lu	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
Hf	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
Ta	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
W	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
Re	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
Os	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
Ir	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
Pt	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
Au	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
Hg	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
Tl	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
Pb	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
Bi	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
Th	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
U	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1

表 25: S3 中的由 ICP 检测的元素的汇总				
元素	S3 浓度 (ppm wt%) ¹ 重复 1	S3 浓度 (ppm wt%) ¹ 重复 2	S3 浓度 (ppm wt%) ¹ 重复 3	S3 平均 浓度 (ppm wt%) ¹
Li	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
Be	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
B	1.0	0.9	0.9	0.9
Na ²	0.42%	0.42%	0.42%	0.42%
Mg	1.5	1.6	1.5	1.5
Al	1.0	1.1	1.0	1.1

[0155]

表 25: S3 中的由 ICP 检测的元素的汇总(续)				
元素	S3 浓度 (ppm wt%) ¹ 重复 1	S3 浓度 (ppm wt%) ¹ 重复 2	S3 浓度 (ppm wt%) ¹ 重复 3	S3 平均 浓度 (ppm wt%) ¹
Si	30	30	30	30.0
P	3	3	3	3.0
K	3	4	3	3.3
Ca	3	4	3	3.3
Sc	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Ti	0.4	0.4	0.4	0.4
V	0.1	0.1	0.1	0.1
Cr	0.3	0.2	0.2	0.2
Mn	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Fe ²	4.50%	4.52%	4.52%	4.51%
Co	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Ni	0.7	0.5	0.5	0.6
Cu	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Zn	0.6	0.7	0.5	0.6
Ga	0.2	0.2	0.2	0.2
Ge	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
As	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Se	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Rb	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Sr	0.1	0.1	0.1	0.1
Y	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Zr	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Nb	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Mo	0.5	0.5	0.5	0.5
Ru	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Rh	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Pd	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Ag	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Cd	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
In	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Sn	2.0	1.9	1.9	1.9
Sb	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Te	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Cs	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Ba	0.5	0.5	0.5	0.5
La	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Ce	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Pr	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Nd	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Sm	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Eu	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1

[0156]

[0157]

表 25: S3 中的由 ICP 检测的元素的汇总(续)

元素	S3 浓度 (ppm wt%) ¹ 重复 1	S3 浓度 (ppm wt%) ¹ 重复 2	S3 浓度 (ppm wt%) ¹ 重复 3	S3 平均 浓度 (ppm wt%) ¹
Gd	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Tb	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Dy	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Ho	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Er	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Tm	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Yb	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Lu	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Hf	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Ta	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
W	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Re	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Os	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Ir	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Pt	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Au	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Hg	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Tl	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Pb	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Bi	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Th	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
U	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1

[0158]

[0159] 傅里叶变换红外光谱法 (FT-IR)

[0160] 傅里叶变换红外光谱法 (FT-IR) 是标识材料的首选工具。在FT-IR中, 红外吸收带被分配给特性官能团。基于多个此种带的存在, 可以标识考虑中的材料。已知化合物的光谱的可用性增加了进行阳性标识的可能性。基于红外辐射 (IR) 的内反射, 通过水平衰减全反射 (HATR) 分析冻干样本。具有光谱库匹配的S1的FT-IR光谱在以下图13中呈现。数据表明, 所述材料与蔗糖一致。S2和S3的FT-IR光谱在图14和图15中呈现。针对官能团的吸收的分配在表26-表28中示出。

蔗糖 ³	冻干 S1P1 波数(cm ⁻¹)	冻干 S1P2 波数(cm ⁻¹)	冻干 S1P3 波数(cm ⁻¹)
OH 拉伸 3,566-3,263 cm ⁻¹	3,301 cm ⁻¹	3,315 cm ⁻¹	3,319 cm ⁻¹
C-H 拉伸 3,014 cm ⁻¹	未检测到	未检测到	未检测到
CH ₂ 拉伸 2,995-2,914 cm ⁻¹	2,923 cm ⁻¹	2,907 cm ⁻¹	2,918 cm ⁻¹
CH 拉伸 2,896-2,847 cm ⁻¹	未检测到	未检测到	未检测到

[0161]

[0162]

CH ₂ 变形、摇摆 1,477-1,391 cm ⁻¹	未检测到	未检测到	未检测到
OH 对称拉伸 1,386 cm ⁻¹	1,372 cm ⁻¹	1,375 cm ⁻¹	1,371 cm ⁻¹
CH 摆动 1,366-1,280 cm ⁻¹	未检测到	未检测到	未检测到
OH 变形 1,238-1,209, 1,161 cm ⁻¹	未检测到	未检测到	未检测到
C-C 拉伸 1,171, 1,073, 1,069, 943, 921 cm ⁻¹	924 cm ⁻¹	926 cm ⁻¹	926 cm ⁻¹
CO 拉伸 1,138-1,087, 1,053-991, 914, 909, 868 cm ⁻¹	1,135, 1,050, 993 cm ⁻¹	1,135, 1,050, 993 cm ⁻¹	1,135, 1,050, 993 cm ⁻¹
CH ₂ 扭转 850 cm ⁻¹	832 cm ⁻¹	831 cm ⁻¹	833 cm ⁻¹
C-O 拉伸 734 cm ⁻¹	未检测到	未检测到	未检测到

表 27：冻干 S2 制剂中的蔗糖的特性 IR 吸收带分配

[0163]

蔗糖 ³	冻干 S2P1 波数(cm ⁻¹)	冻干 S2P2 波数(cm ⁻¹)	冻干 S2P3 波数(cm ⁻¹)
OH 拉伸 3,566-3,263 cm ⁻¹	3,560 cm ⁻¹	3,562, 3,386, 3,337 cm ⁻¹	3,619, 3,338 cm ⁻¹
C-H 拉伸 3,014 cm ⁻¹	未检测到	未检测到	未检测到
CH ₂ 拉伸 2,995-2,914 cm ⁻¹	未检测到	2,941 cm ⁻¹	2,926 cm ⁻¹
CH 拉伸 2,896-2,847 cm ⁻¹	未检测到	2,891 cm ⁻¹	2,891 cm ⁻¹
CH ₂ 变形、摇摆 1,477-1,391 cm ⁻¹	1,450, 1,404 cm ⁻¹	1,476, 1,432, 1,406 cm ⁻¹	1,463, 1,450, 1,435 cm ⁻¹
OH 对称拉伸 1,386 cm ⁻¹	未检测到	未检测到	未检测到
CH 摆动 1,366-1,280 cm ⁻¹	1,343, 1,320, 1,279 cm ⁻¹	1,344, 1,322, 1,279 cm ⁻¹	1,344, 1,320, 1,278 cm ⁻¹
OH 变形 1,238-1,209, 1,161 cm ⁻¹	1,237, 1,205, 1,161 cm ⁻¹	1,238, 1,207 cm ⁻¹	1,236, 1,208 cm ⁻¹
C-C 拉伸 1,171, 1,073, 1,069, 943, 921 cm ⁻¹	1,116, 1,066, 921 cm ⁻¹	1,170, 1,116, 1,067, 943 cm ⁻¹	1,116, 1,067, 942 cm ⁻¹

[0164]

CO 拉伸 1,138-1,087, 1,053-991, 914, 909, 868 cm ⁻¹	1,050, 990 cm ⁻¹	1,052, 1,013, 1,004, 989, 909 cm ⁻¹	1,051, 1,013, 1,004, 989, 910 cm ⁻¹
CH ₂ 扭转 850 cm ⁻¹	867, 850 cm ⁻¹	868, 850 cm ⁻¹	867, 849 cm ⁻¹
C-O 拉伸 734 cm ⁻¹	未检测到	731 cm ⁻¹	未检测到

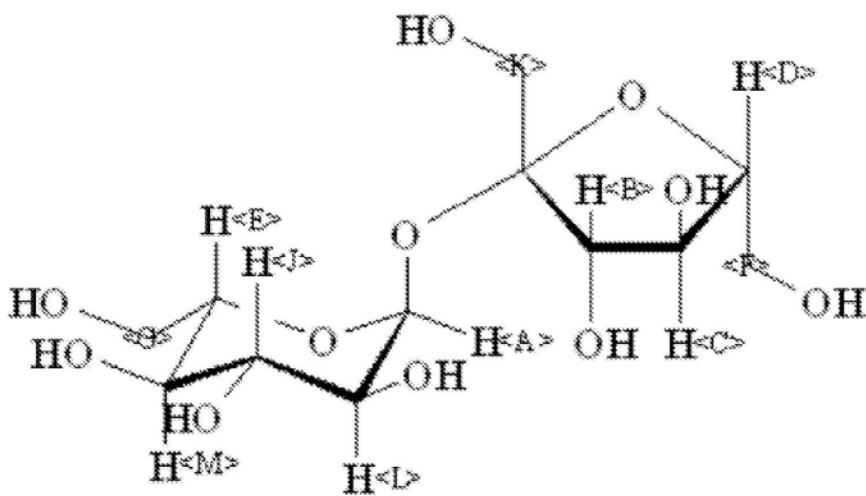
表 28: 冻干 S3 制剂中的蔗糖的特性 IR 吸收带分配			
右旋糖酐 ⁴	冻干 S3P1 波数(cm ⁻¹)	冻干 S3P2 波数(cm ⁻¹)	冻干 S3P3 波数(cm ⁻¹)
OH 拉伸 ² 3,566-,3,263 cm ⁻¹	3,304 cm ⁻¹	3,353 cm ⁻¹	3,340 cm ⁻¹
环外 CO 拉伸 1,150 cm ⁻¹	1,154 cm ⁻¹	1,153 cm ⁻¹	1,153 cm ⁻¹
CO 拉伸 + C-C 变形 1,107 cm ⁻¹	1,106 cm ⁻¹	1,105 cm ⁻¹	1,107 cm ⁻¹
C-O-C 拉伸 1,080 cm ⁻¹	1,075 cm ⁻¹	1,075 cm ⁻¹	1,079 cm ⁻¹
CH 拉伸 1,018 cm ⁻¹	1,016 cm ⁻¹	1,016 cm ⁻¹	1,015 cm ⁻¹

[0165] [0166] 1H核磁共振光谱法 (NMR)

[0167] 核磁共振光谱法是一种非常有用的方法。NMR 是一种基于原子核磁性的物理现象。NMR 研究磁核(最常见的是氢原子的核),方法是将其与非常强大的外部磁场对齐,并使用电磁脉冲扰动这种对齐。对扰动的响应进行记录,其中每个单独的核都会给出特定于其化学、电子和空间环境的响应。

[0168] 冻干样本在氧化氘(D2O)中重构并通过1H NMR光谱法分析。

[0169]

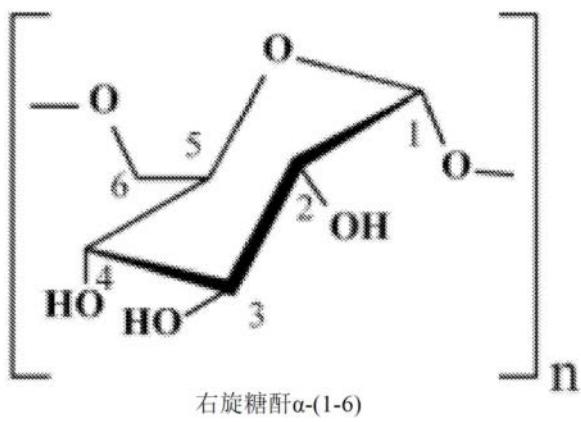


式(I)

[0170] 蔗糖的结构在以上以式(I)的氢注释示出。S1的1H NMR在以下表29中示出:

分配	化学位移(δ ppm)			
	蔗糖	S1P1	S1P2	S1P3
A	5.418	5.43	5.43	5.43
B	4.219	4.22	4.22	4.22
C	4.055	4.06	4.07	4.06
D	3.89			
E	3.86			
F	3.826		3.83(宽)	3.83(宽)
G	3.817			
J	3.762			
K	3.679	3.69	3.69	3.69
L	3.563	3.58	3.58	3.57
M	3.476	3.49	3.49	3.48

[0172]



[0173] 右旋糖酐的结构在以上以式(II)的氢注释示出。下表30示出了S3的¹H NMR。

分配	化学位移(δ ppm)			
	右旋糖酐	S3P1	S3P2	S3P3
1	4.99	5.01(肩)	5.01(肩)	5.00(肩)
2	3.58	3.60(宽)	3.61(宽)	3.60(宽)
4	3.52			
3	3.74	3.77(宽)	3.78(宽)	3.77(宽)
5	3.92	3.97(宽)	3.97(宽)	3.97(宽)
6	3.99			

[0175] 制备的样本的NMR光谱在图16-18中呈现。在可能的情况下,在NMR光谱中观察到的主要化学位移的初步分配是基于文献中可用的相关化合物的参考光谱的。

[0176] 数据指示,样本S1中存在蔗糖,并且化学位移与文献中报告的化学位移非常匹配。然而,未观察到峰分裂谱,这可能由于多种原因,例如纳米颗粒的存在或顺磁性铁本身。

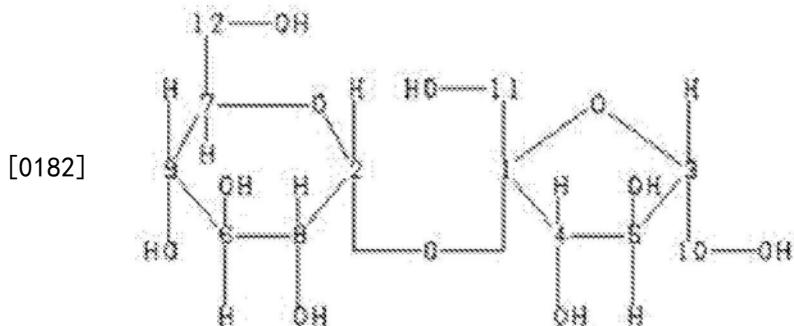
[0177] 样本S2的¹H NMR光谱表现出大量的峰展宽。尚不清楚这是否是由于造成化学环境数量增加的颗粒,或者样本中铁的性质是否可能导致分辨率不足。由于展宽的程度,无法进行峰分配。然而,一般峰强度和化学位移与针对蔗糖所观察到的一致,因为从化学位移2.5-4.2ppm观察到大的宽响应,其中在接近5.5ppm的溶剂峰上可见轻微的肩。

[0178] ¹³C核磁共振光谱法(NMR)

[0179] 冻干样本在氧化氘(D₂O)中重构并通过¹³C NMR光谱法分析。

[0180] 结果在表28-30中汇总。制备的样本的NMR光谱在图19-21中呈现。在可能的情况下,在NMR光谱中观察到的主要化学位移的初步分配是基于文献中可用的相关化合物的参考光谱的。

[0181] 数据指示,样本S1和S2中存在蔗糖,并且化学位移与文献中报告的化学位移非常匹配。注意,与质子光谱一样,样本S2似乎比样本S1的展宽程度更大。最后,在样本SB中观察到的峰与右旋糖酐的文献值非常匹配,从而表明它存在于样本中。

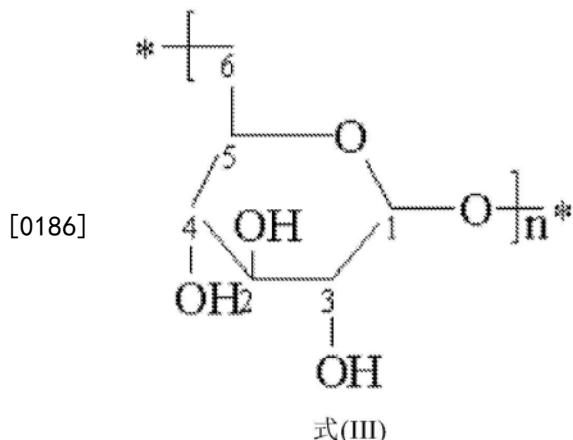


[0183] 蔗糖的结构在以上以碳注释示出。 ^{13}C NMR的结果在以下表31中示出：

分配	化学位移(δ ppm)			
	蔗糖	S1P1	S1P2	S3P3
1	104.71	102.23	102.24	103.58
2	93.20	90.73	90.73	92.07
3	82.42	79.90	79.90	81.25
4	77.51	74.98	74.98	76.33
5	75.09	72.55	72.55	73.89
6	73.68	71.10	71.10	72.45
7	73.44	70.95	70.95	72.30
8	72.14	69.61	69.61	70.97
9	70.31	67.76	67.76	69.11
10	63.44	60.94	60.94	62.29
11	62.46	59.89	59.89	61.23
12	61.24	58.67	58.66	60.01

分配	化学位移(δ ppm)			
	蔗糖	S2P1	S2P2	S2P3
1	104.71	103.53	103.71	103.69
2	93.20	91.97	92.19	92.23
3	82.42	81.15	81.42	81.38
4	77.51	76.17	76.41	76.28
5	75.09	73.75	73.98	74.01
6	73.68			
7	73.44			
8	72.14	70.93	70.97	70.97
9	70.31	68.99	69.38	69.14
10	63.44	62.06	62.34	62.29
11	62.46	61.07	61.36	61.16
12	61.24	59.85	60.11	59.98

[0185]



[0187] 右旋糖酐的结构在以上以式(III)的碳注释示出。下表33示出了D2O中S3的右旋糖酐的¹³C NMR：

分配	化学位移(δ ppm)			
	右旋糖酐	S3P1	S3P2	S3P3
1	98.76	97.65	97.64	97.65
2	74.52	73.34	73.33	73.32
3	72.51	71.35	71.33	71.33
4	71.21	70.13	70.11	70.10
5	70.75	69.49	69.46	69.47
6	66.69	65.50	65.48	65.49

[0189] X射线衍射(XRD)分析(冻干材料)

[0190] XRD分析是一种用单能X射线照射结晶无机样本的方法。对样本的晶格结构与这些X射线的相互作用进行记录，并且其提供有关所照射的结晶结构的信息。所得的特性“指纹”允许标识样本中存在的结晶化合物。使用全谱拟合分析(里德伯尔德精修(Rietveld Refinement))，可以对含有一种以上结晶化合物的样本进行定量分析。

[0191] 通过XRD分析冻干样本以表征样本中存在的化学结构和相。来自分析的结果在表34中呈现。注意，本样本制备方法导致S1和S2的样本特别粘稠(S3较不粘稠)。对于S1和S2，向样本中加入一滴甲醇，然后将材料平铺到样本架中。在研钵和研杵中研磨样本S3。

表 34: 冻干样本的 XRD 相标识和定量分析		
样本 ID	标识的相	浓度 wt% ¹
S1	Na ₄ Fe ₂ O ₅ -氧化钠铁 单斜, SG: P21/n (14) PDF# 04-013-8809	5.2
	非晶材料	94.8
S2	C ₁₂ H ₂₂ O ₁₁ -蔗糖 单斜, S.G.: P21 (4) PDF# 02-063-8998	42.9
	非晶材料	57.1
S3	Na ₄ Fe ₂ O ₅ -氧化钠铁 单斜, SG: P21/n (14) PDF# 04-013-8809	18.8
	非晶材料	81.2

[0193] 为清楚起见，图22用小偏移量叠加了来自三个样本的XRD原始数据。样本S2在整体

强度、峰位置和峰形方面与其它两个样本不同。样本S1和S3中的宽峰形指示,这些样本由纳米结晶和非晶材料的混合物组成。

[0194] 使用通过分别针对样本S1、S2和S3将背景建模实验数据与ICDD/ICSD衍射数据库进行比较而获得的最佳匹配,确定样本S1和S3含有非晶和纳米结晶材料的混合物。氧化钠铁参考谱叠加在这些实验数据上。标记指示每个相的预期衍射峰的位置,并且标记高度指示细粒度的随机取向材料的相对峰强度。与其它两个样本不同,样本S3主要由蔗糖和非晶材料构成。

[0195] 使用WPF(全谱拟合)进行半定量分析,WPF是里德伯尔德精修的一个子集,用于说明背景曲线上方的所有区域。本技术要求所有标识的相的结构因子和原子位置或参考强度比(一种比较不同相的衍射能力的方式)都是已知的。在本过程期间,针对每个相精修结构因子(与浓度有关)、晶格参数(与峰位置有关)、峰宽和峰形以最小化R值——整个谱上的模型和实验数据之间的一致性的估计。

[0196] 为了从含有可测量量的非晶材料的样本中获得定量结果,必须指定非晶材料的密度以确定存在多少非晶材料。因此,非晶材料的浓度是不确定的。假设这些样本中的非晶峰的位置来自密度为大约1.59g/cm³的非晶蔗糖。由于WPF试图说明样本中的所有内容,因此非晶浓度的任何误差也会导致结晶相的误差。这意味着结晶相的相对浓度是准确的,但绝对值的误差量与非晶浓度的误差成正比。

[0197] X射线衍射(XRD)分析(无糖材料)

[0198] 将接收的样本在水中稀释,并且置于10000Da分子量截留(MWCO)过滤器中并离心以去除调配物中的小分子(糖),这些小分子在先前的XRD分析中会导致非晶材料。然后,用水将样本再洗涤五次以去除残留的小分子。将所得材料(能够通过过滤器)冻干并通过XRD进行分析,以表征样本中存在的化学结构和相。注意,样本S3在离心后含有两个不同的层,一个厚的粘性层和一个较薄的顶层。将这些层分离并分别冻干,并且作为两个样本进行分析。对结果求平均以提供表35中所见的值,但每层的单独重复在下图中呈现。来自分析的结果在表35中呈现。

表 35: 先使用 MWCO 过滤器纯化再冻干的样本的 XRD 相标识和定量分析		
样本 ID	标识的相	浓度 wt% ¹
[0199] S1 (S1 ≡ S22)	Fe _{2.67} O ₄ -磁赤铁矿 立方, SG: P4332 (212) PDF# [04-021-3968]	81.0
	FeOOH-氢氧化氧铁 正交 PDF# [04-003-2900]	19.0
S2 (S2 ≡ S23)	Fe _{2.67} O ₄ -磁赤铁矿 立方, SG: P4332 (212) PDF# [04-021-3968]	89.9
	FeOOH-氢氧化氧铁 正交 PDF# [04-003-2900]	10.1
S3 ² (S3 ≡ S24 和 S25)	Fe _{2.67} O ₄ -磁赤铁矿 立方, SG: P4332 (212) PDF# [04-021-3968]	74.0
	FeOOH-氢氧化氧铁 正交 PDF# [04-003-2900]	26.0

[0200] wt % = 重量百分比 $\pm 5\%$; 2 重复制剂 (观察到的两层) 的平均值

[0201] 图23中示出了来自所有四个样本 (S3的两个重复) 的XRD谱的叠加。为了清晰起见, 所述谱被偏移。通过将背景建模实验XRD数据与样本的ICDD/ICSD衍射数据库之间的最佳匹配进行比较来进行相标识。如果样本是细粒度且随机取向的, 则相的参考标记示出以20表示的预期实验峰应位于哪个位置, 并且标记的高度指示实验峰的预期强度。注意, XRD对晶体结构敏感, 但对元素或化学状态组成相对不敏感。由于样本的纳米结晶性质显著展宽了XRD谱中的峰, 因此很难对这些样本进行相标识。

[0202] 与所有四个样本中存在的峰最匹配的是被称为磁赤铁矿的氧化铁相和氢氧化氧铁相。氢氧化氧铁相是非典型的, 因为它是由 β 相氢氧化氧铁加热至约300°C形成的。不幸的是, 本参考卡不包含半定量分析所需的参考强度比 (RIR)。但由于其对称性和组成与氢氧化氧铁矿物针铁矿 (α -FeOOH) 相似, 因此针铁矿的平均RIR用于对氢氧化氧铁进行半定量分析。

[0203] 使用WPF(全谱拟合)进行半定量分析, WPF是里德伯尔德精修的一个子集, 用于说明背景曲线上方的所有强度。本技术要求所有标识的相的结构因子和原子位置或参考强度比(一种比较不同相的衍射能力的方式)都是已知的。在本过程期间, 针对每个相精修结构因子(与浓度有关)、晶格参数(与峰位置有关)、峰宽和峰形以最小化R值——整个谱上的模型和实验数据之间的一致性的估计。

[0204] 使用UV-可见光谱法对不稳定铁 (III) 的酸降解

[0205] UV/Vis光谱法用于一次性或经常在期望时间段内确定分析物浓度。所述技术通过液体样本测量紫外线和可见光波长的光吸收。将样本分配到小瓶中, 并置于UV/Vis光路和检测器之间。根据比尔-朗伯(Beer-Lambert)定律, 在光路长度恒定和已知吸收系数取决于波长的情况下, 可以根据样本在所述波长吸收的光来确定所述化合物的浓度。

[0206] 使用改编自B.S.巴罗(B.S.Barot)等人(2014)的方法分析样本, 所述方法使用UV-可见光谱法确定样本中不稳定铁 (III) 的量。结果在以下表36中汇总。

表 36: 不稳定铁(III)的确定的汇总				
样本	重复	不稳定铁(III) (%)	平均不稳定铁(III) (%)	%RSD ¹
S1	1	1.32%	1.48%	10.2%
	2	1.52%		
	3	1.61%		
S2	1	2.14%	2.27%	5.3%
	2	2.38%		
	3	2.30%		
S3	1	1.40%	1.34%	3.7%
	2	1.33%		
	3	1.30%		

[0207] [0208] 热重分析 (TGA)

[0209] TGA由以下组成:在受控气氛中测量材料随温度变化的重量变化。所述技术需要精确测量重量、温度和温度变化。从分析生成的所得热谱图可以确定成分类别(例如,溶剂、聚合物、无机填料等)的含量和聚合物的热稳定性。TGA测量的典型精度和偏差在ASTM E2040下讨论。

[0210] 在氮气吹扫和空气吹扫下通过热重分析(TGA)分析冻干样本。样本的热分解发生在三个不同的步骤中,如图24中所示。这些步骤的结果在表37中汇总。

表 37: S1、S2 和 S3 的热重分析						
气氛条件	分析的样品	失重% 环境温度 到 100°C	失重% 100°C 到 245°C	失重% 245°C 到 530°C	失重% 530°C 到 800°C	800°C 下的残 余物%
方法: 斜坡法 10.00°C/ 分至 800.00°C (N2 吹扫) 等温法 2.00 分(N2 吹扫)	S1 样品	3.3	43.6	17.7	21.9	13.5
	S1 样品	3.3	42.3	36.4	6.6	11.4
	S1 样品	3.6	42.1	36.4	6.9	11.0
	平均值	3.4	42.7	30.2	11.8	12.0
	S2 样品	1.1	44.9	33.1	11.2	9.7
	S2 样品	1.0	45.3	36.3	7.6	9.8
	S2 样品	1.1	44.7	36.8	7.4	10.0
	平均值	1.1	45.0	35.4	8.7	9.8
	S3 样品	2.4	8.9	42.8	23.4	22.4
	S3 样品	4.8	7.7	56.0	15.7	15.6
	S3 样品	4.0	8.1	42.4	23.4	22.0
	平均值	3.7	8.2	47.1	20.8	20.0
方法: 斜坡法 10.00°C/ 分至 800.00°C(空气 吹扫) 等温法 2.00 分(空气吹扫)	S1 样品	3.0	42.8	37.5	5.8	11.0
	S1 样品	1.9	43.8	37.2	6.0	11.0
	S1 样品	2.5	42.9	37.6	5.4	11.5
	平均值	2.5	43.2	37.4	5.7	11.2
	S2 样品	1.1	42.8	45.0	0.6	10.5
	S2 样品	0.7	43.4	45.0	0.7	10.2
	S2 样品	0.8	42.9	45.3	0.8	10.1
	平均值	0.9	43.0	45.1	0.7	10.3
	S3 样品	4.2	8.2	63.1	2.9	21.6
	S3 样品	4.8	7.8	63.7	2.9	20.8
	S3 样品	5.2	7.4	62.3	3.1	21.9
	平均值	4.7	7.8	63.0	3.0	21.4

[0212] 在氮气吹扫下通过差分扫描量热法(DSC)和差分热分析(DTA)

[0213] 在氩气吹扫下通过差分扫描量热法(DSC)分析冻干样本。差分扫描量热法(DSC)测

量随温度和时间变化的与样本和惰性参考之间的转变相关联的热流差异。此类测量提供有关涉及吸热或放热过程或热容量变化的物理和化学变化的定量和定性信息。DSC热谱图见图25。DTA的汇总在以下表38中呈现。

表 38: DTA 结果的汇总

[0214]	气氛条件	分析的样品	Texo1(°C)	AHexo1 (J/g)	Texo2 (°C)	起始 Texo2 (°C)	AHexo2 (J/g)
	方法: 斜坡法	S1 样品 1	33.2	63.8	155.8	138.2	187
		S1 样品 2	33.2	69.3	153.1	137.6	169
[0215]	10.00°C/分 至 200.00°C (N2 吹扫)	S1 样品 3	35.1	130.9	155.9	147.3	159
		平均值	33.8	88.0	154.9	141.0	171.7
		S2 样品 1	29.2	47.6	143.5	127.1	148
		S2 样品 2	n/a	n/a ¹	142.8	* 2	*
		S2 样品 3	n/a	n/a	147.6	*	*
		平均值	29.2	47.6	127.1	127.1	148
		S3 样品 1	38.8	117.7	n/a	n/a	n/a
		S3 样品 2	44	45.6	n/a	n/a	n/a
		S3 样品 3	34.8	136.3	n/a	n/a	n/a
		平均值	39.2	99.9	n/a	n/a	n/a

[0216] n/a=未观察到; 2*=可能的重叠转变

[0217] 通过滴定和分子式的确定获得的羟值

[0218] 将接收的样本S1一式三份地用0.00998N HCl滴定,以确定铁-蔗糖可注射溶液中的羟值。滴定的终点是pH=7.0。表39汇总了S1中的这种滴定的结果。

[0219] 假设滴定的所有碱性物种都来自与羟基氧化铁核相关联的氢氧化物,则假设滴定中使用的H+的总摩尔数等于OH-的摩尔数。考虑到TOC和通过GPC得到的Mw,S1中的蔗糖铁的分子式计算如下:

[0220] [Na₆Fe₅O₈(OH)₅ • 3H₂O]₁₃ • 73(C₁₂H₂₂O₁₁)

[0221] 如果在本计算中考虑Mn,则分子式为:

[0222] [Na₆Fe₅O₈(OH)₅ • 3H₂O]₉ • 51(C₁₂H₂₂O₁₁)

表 39: S1 用 0.01N HCl 滴定的汇总

[0223]	样本	重复	使用的 S1 的质量(g)	达到 pH = 7.0 所使用的 0.00998N HCl (mL) 的体积	%RSD ¹
S1	S1	1	1.0020	20.87	2.1%
		2	1.0007	21.21	
		3	1.0038	20.35	
		平均值	1.0022	20.81	

[0224] 通过考虑本文公开的本发明的说明书和实践,本发明的其它实施例和用途对于本领域技术人员来说将是显而易见的。本文引用的所有参考文献,包含所有美国和外国专利和专利申请,由此通过引用具体地并完全地并入本文。说明书和实例旨在仅被认为是示范性的,其中本发明的真正范围和精神由以下权利要求指示。

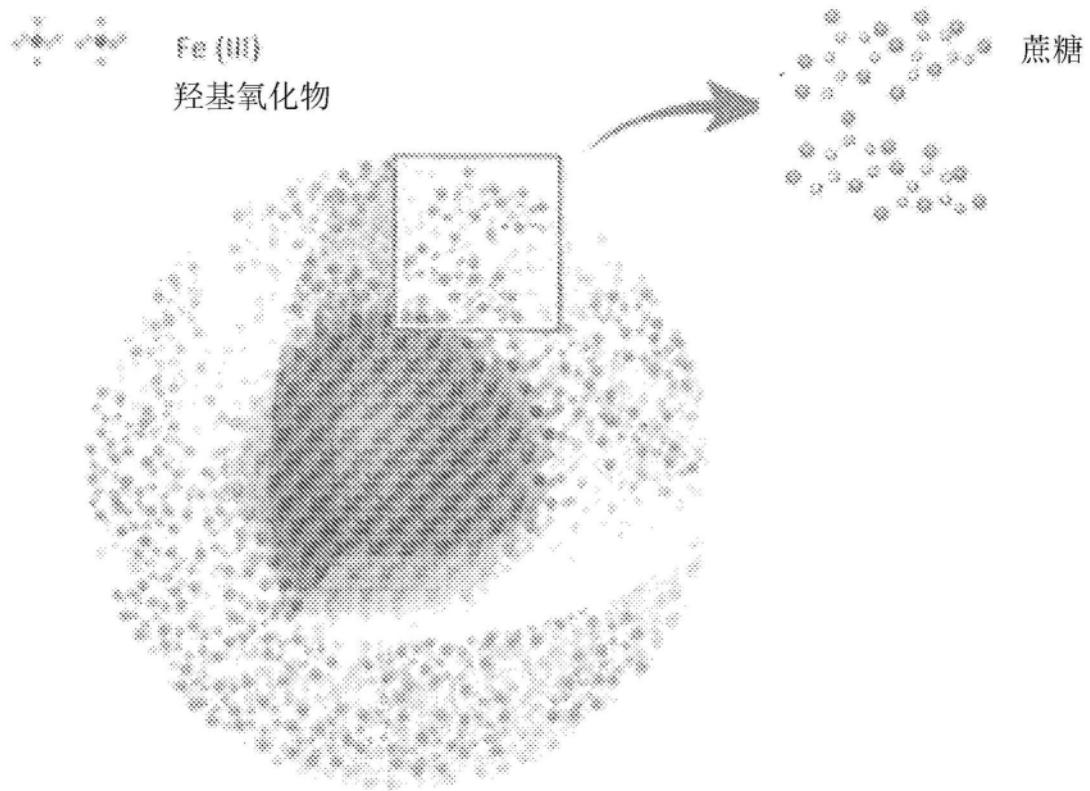


图1



图2

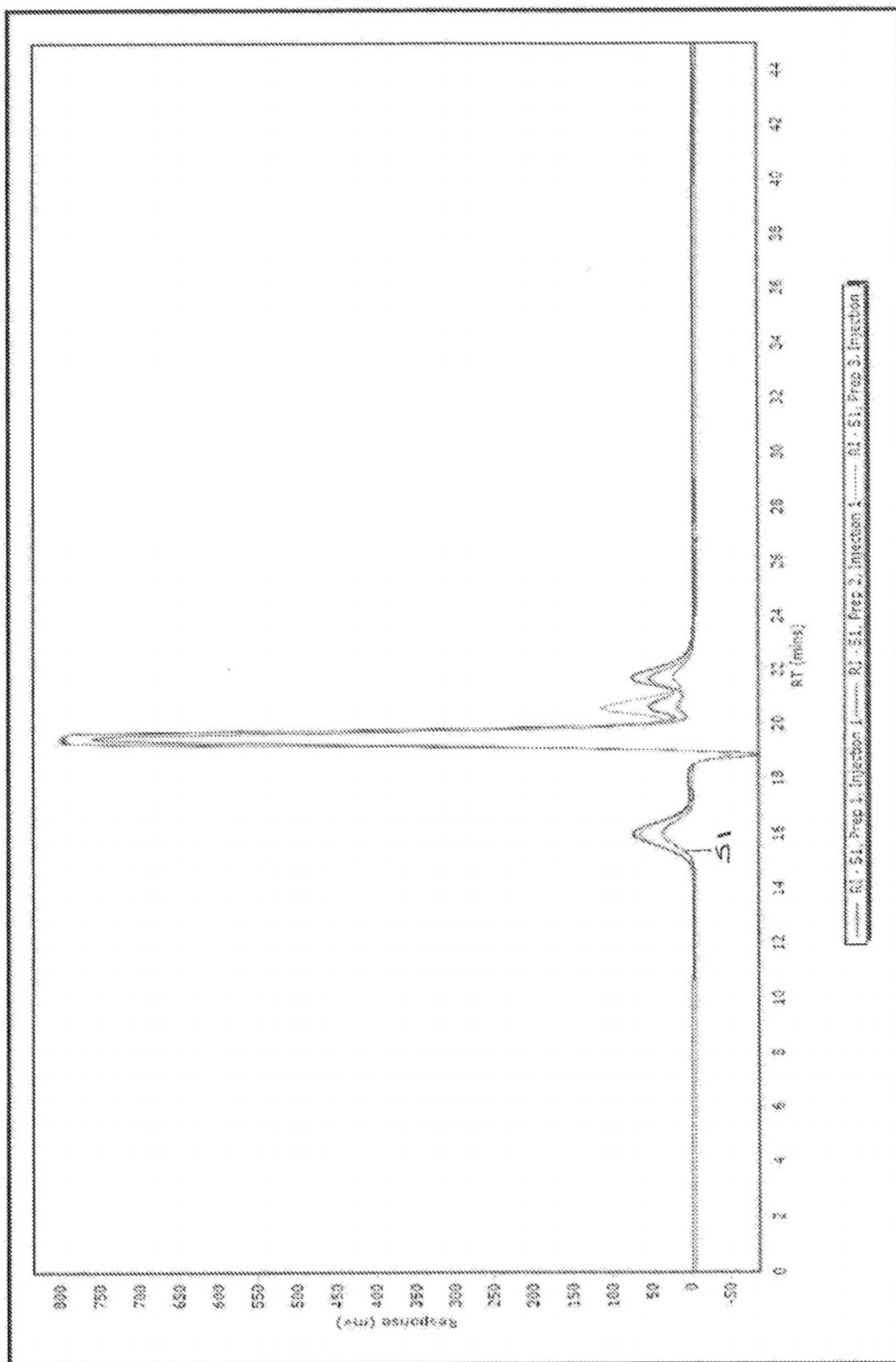


图3

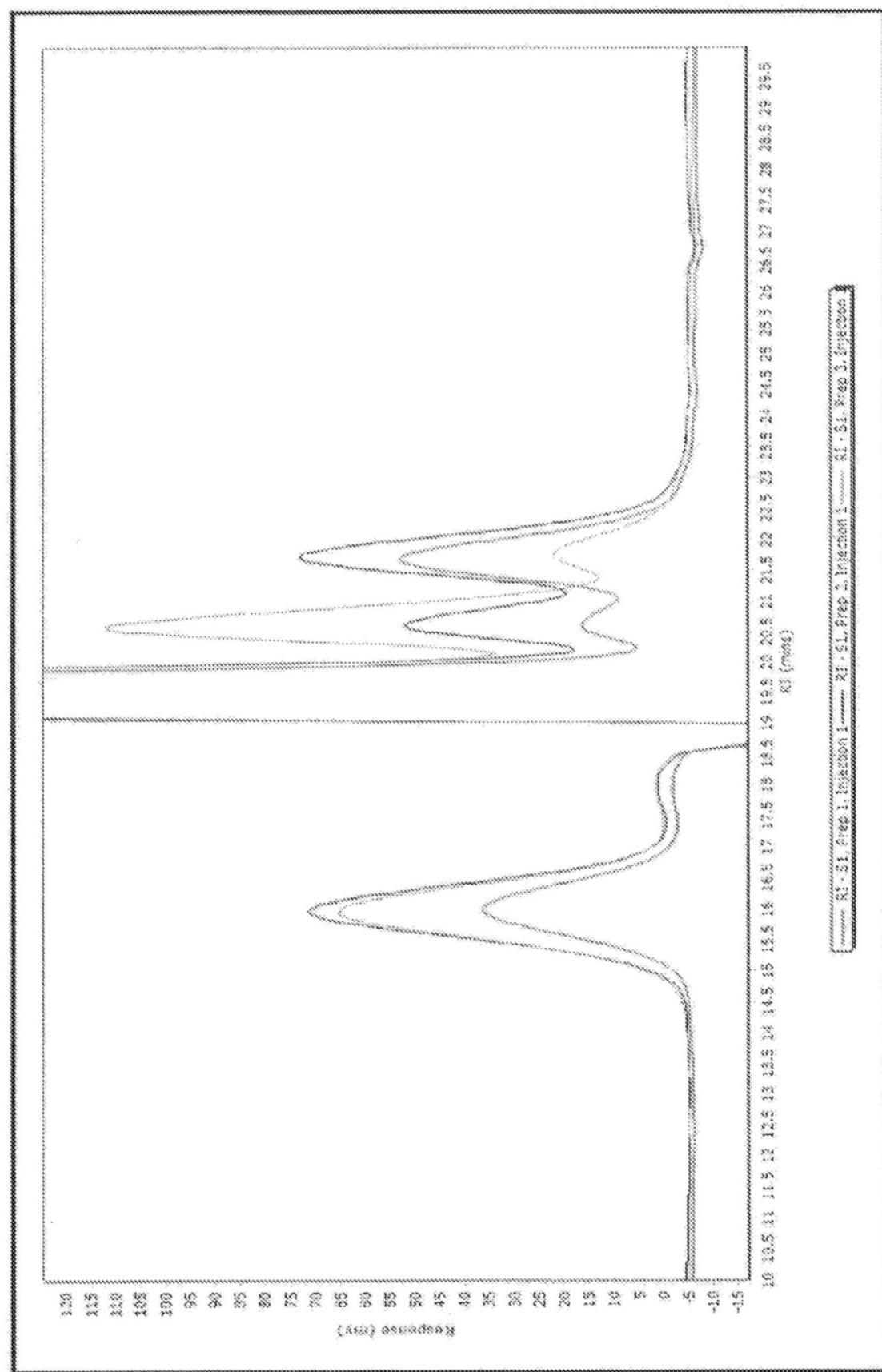


图4

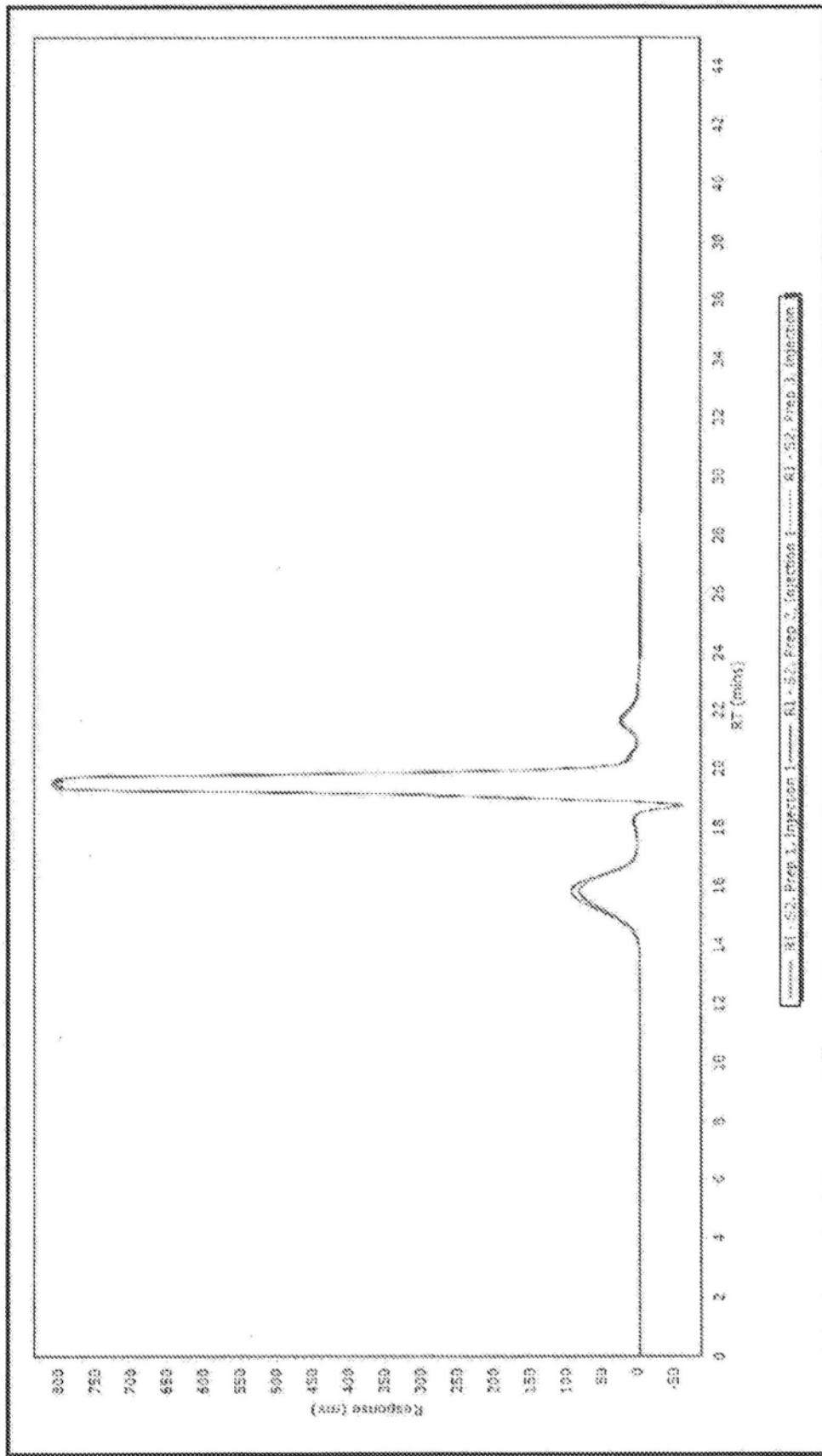


图5

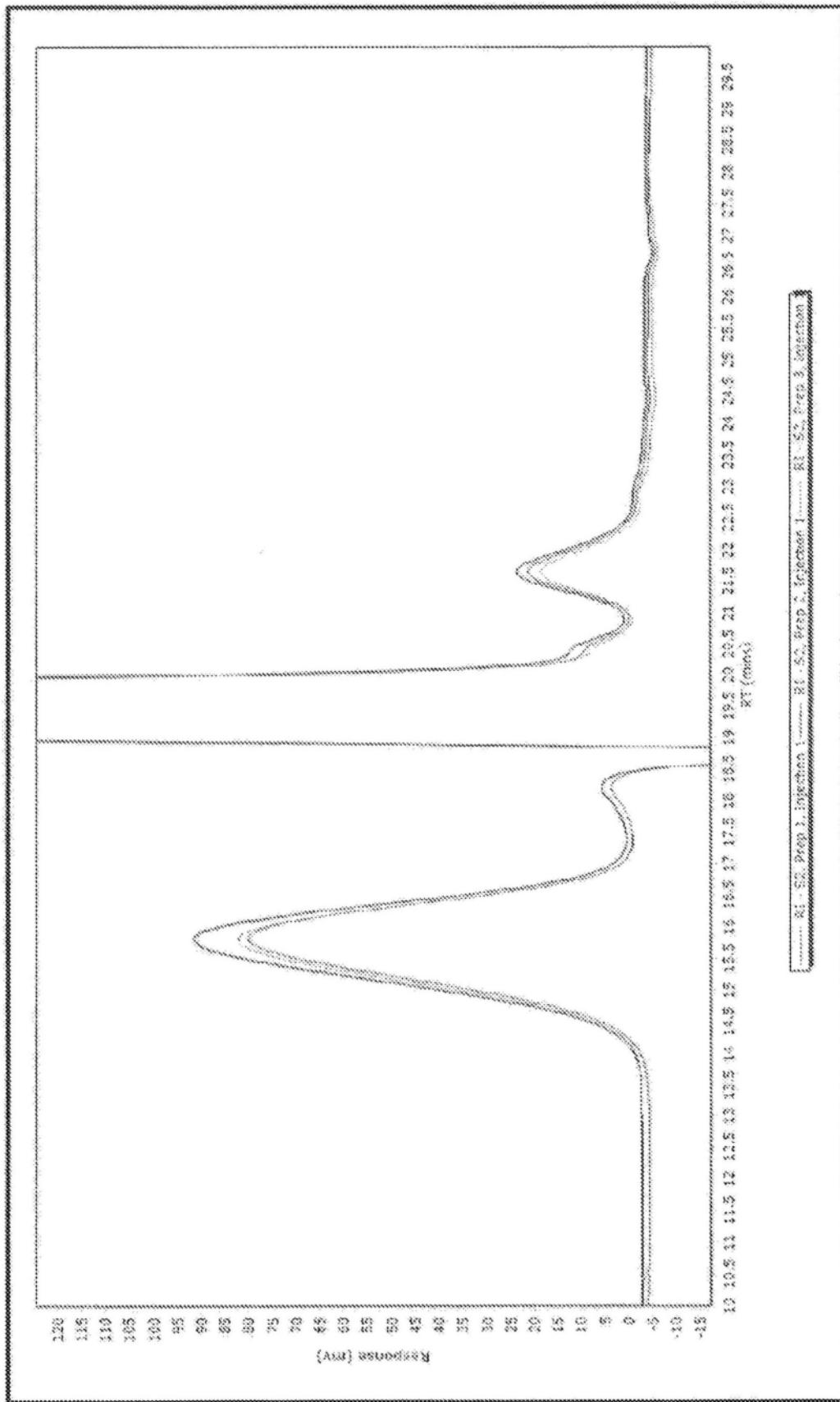


图6

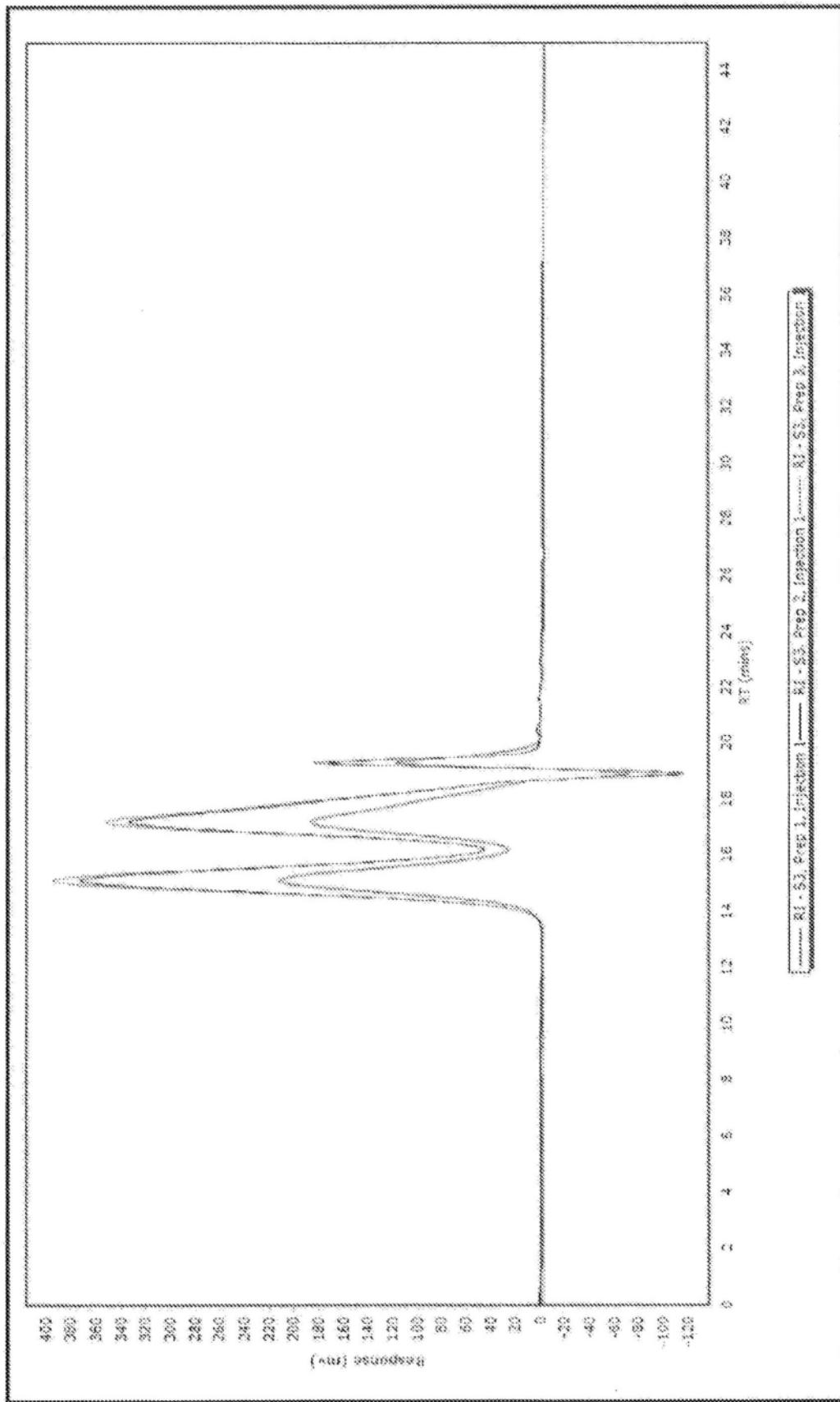


图7

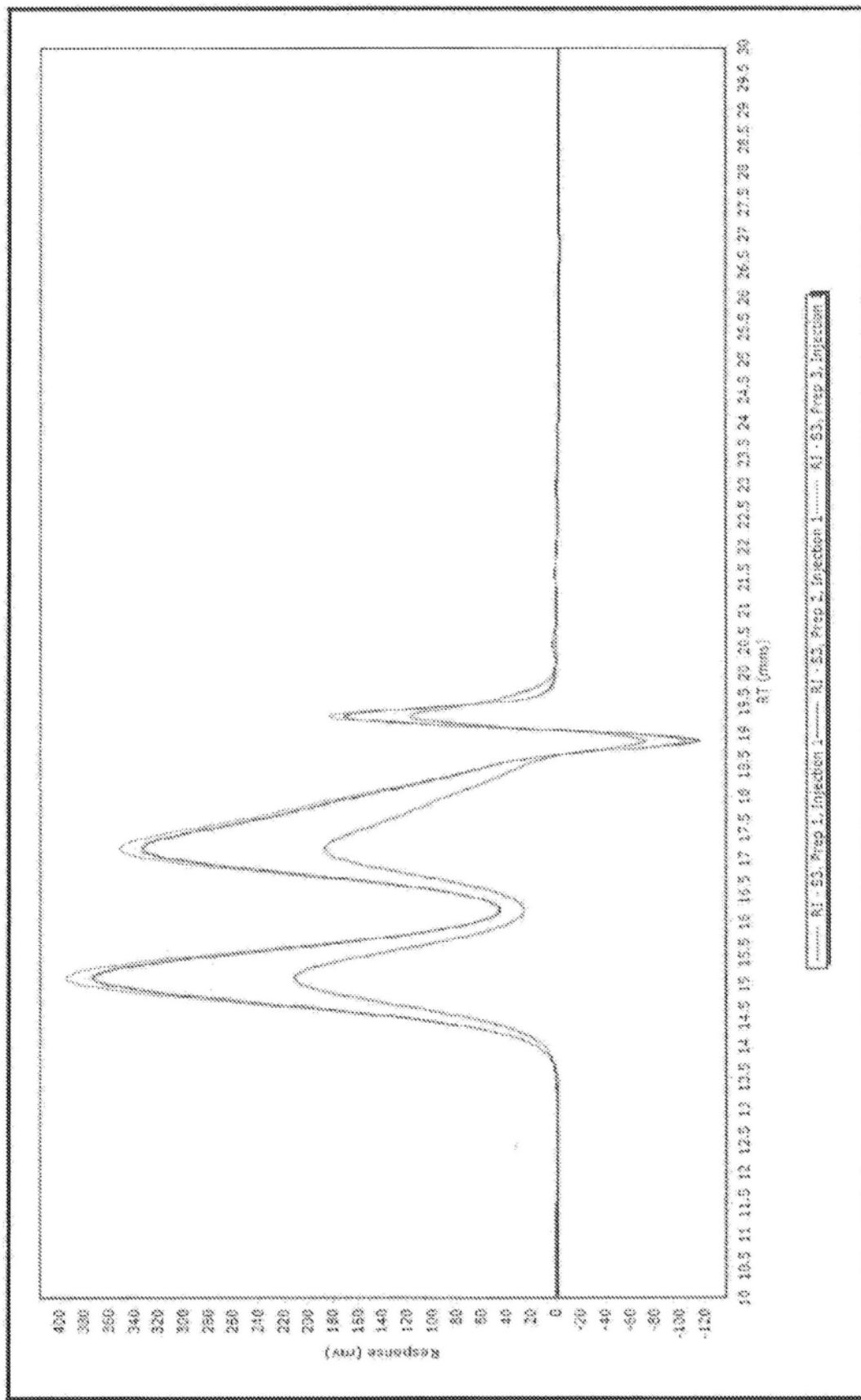


图8

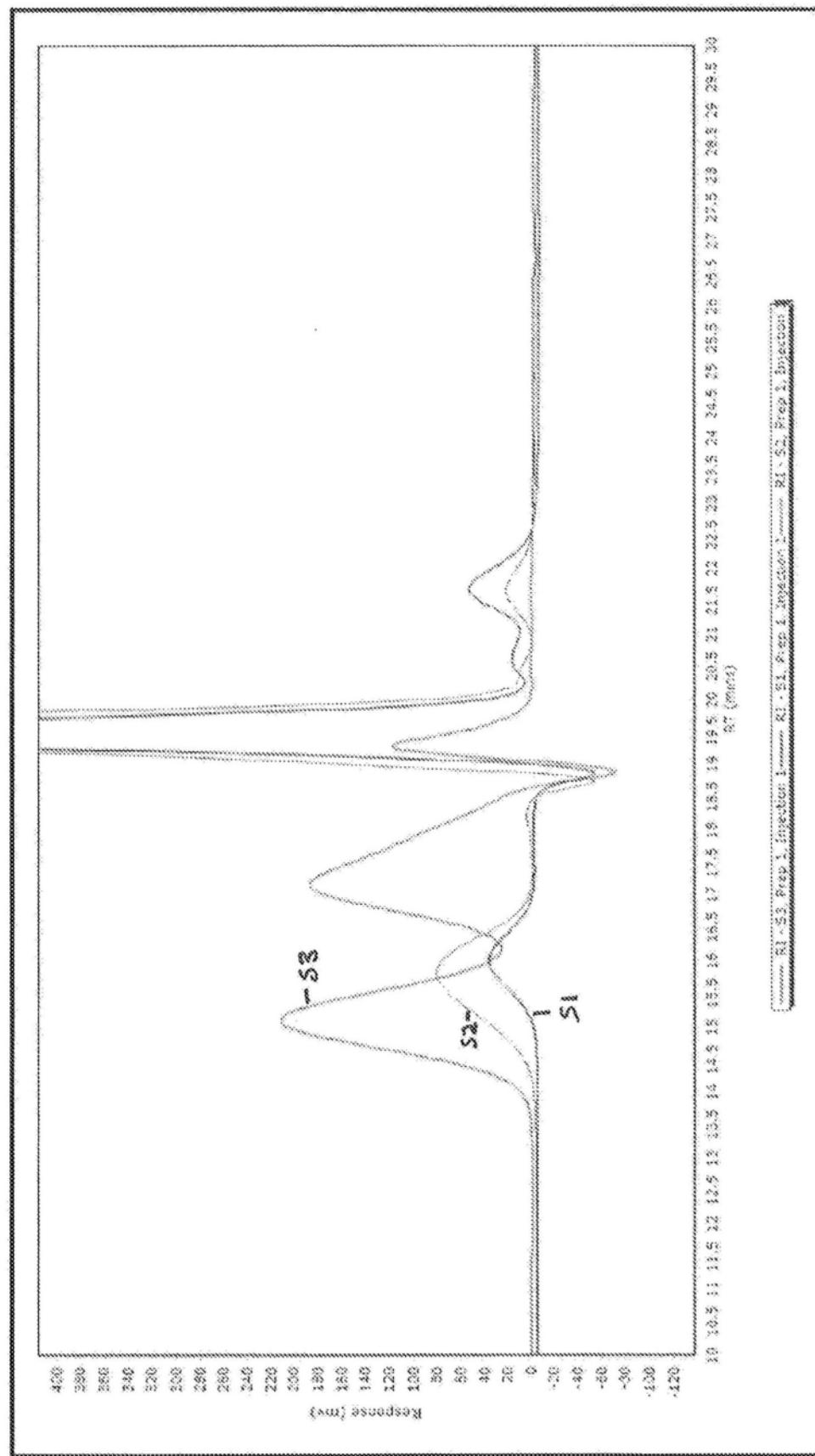


图9

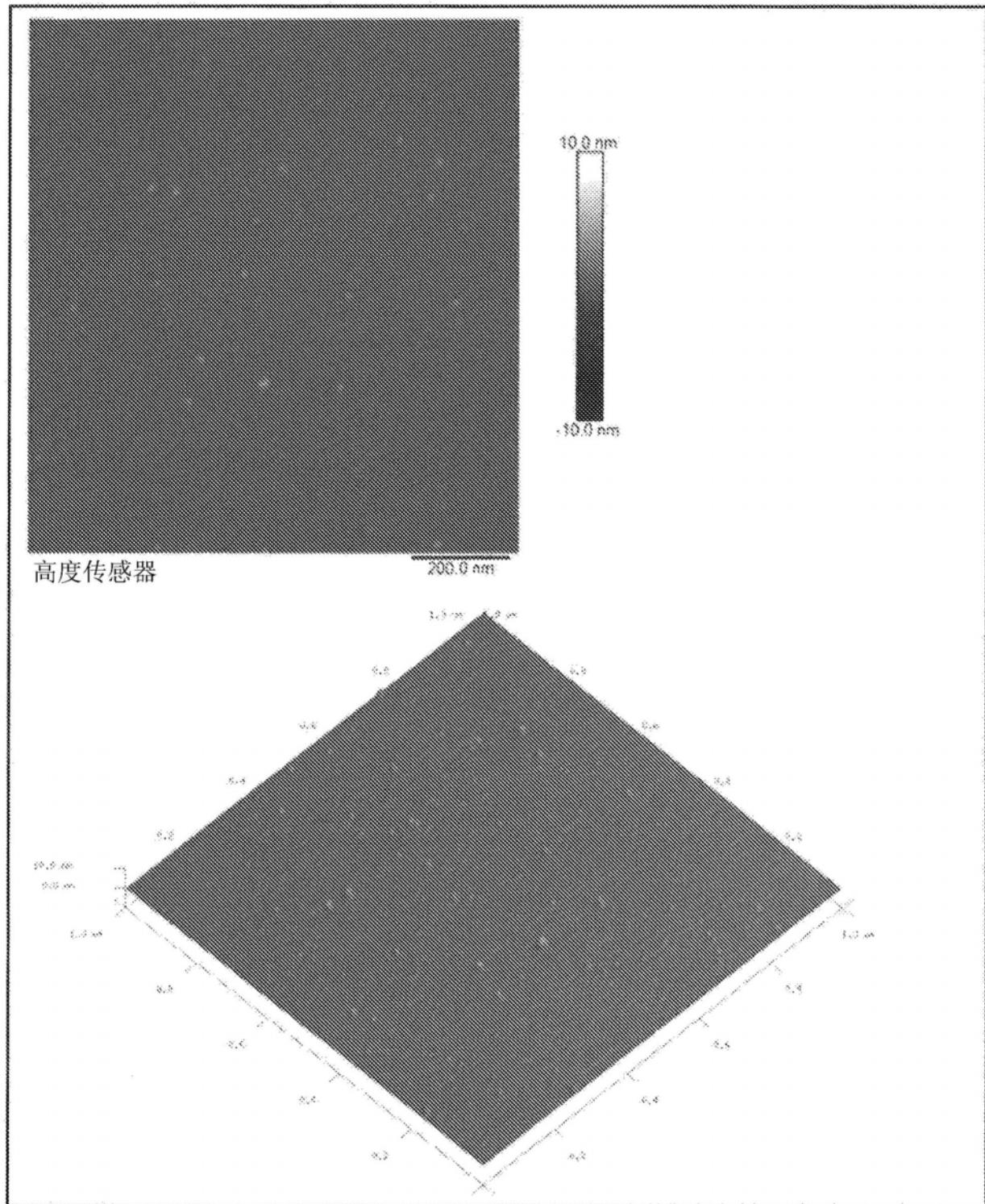


图10

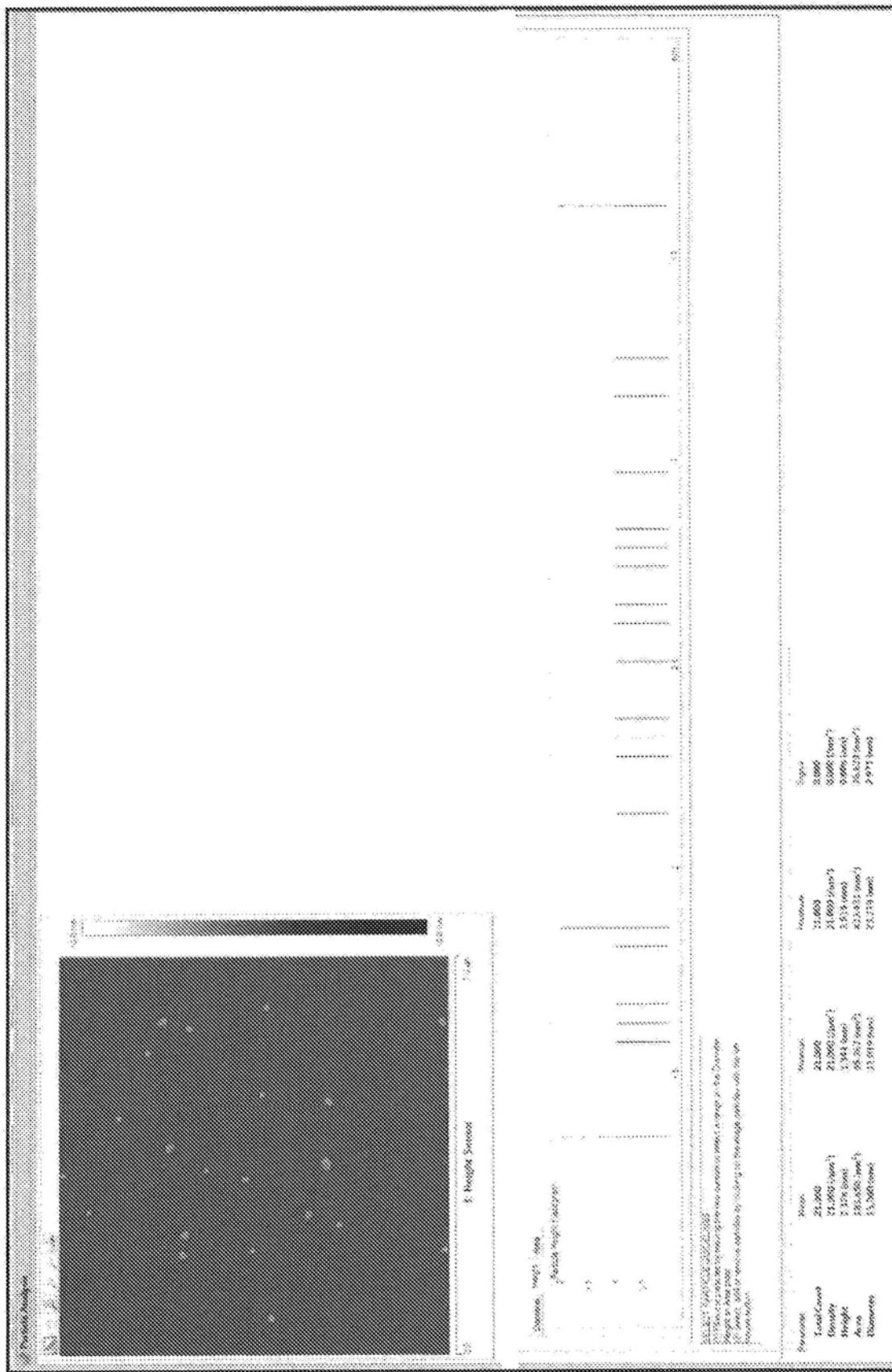


图11

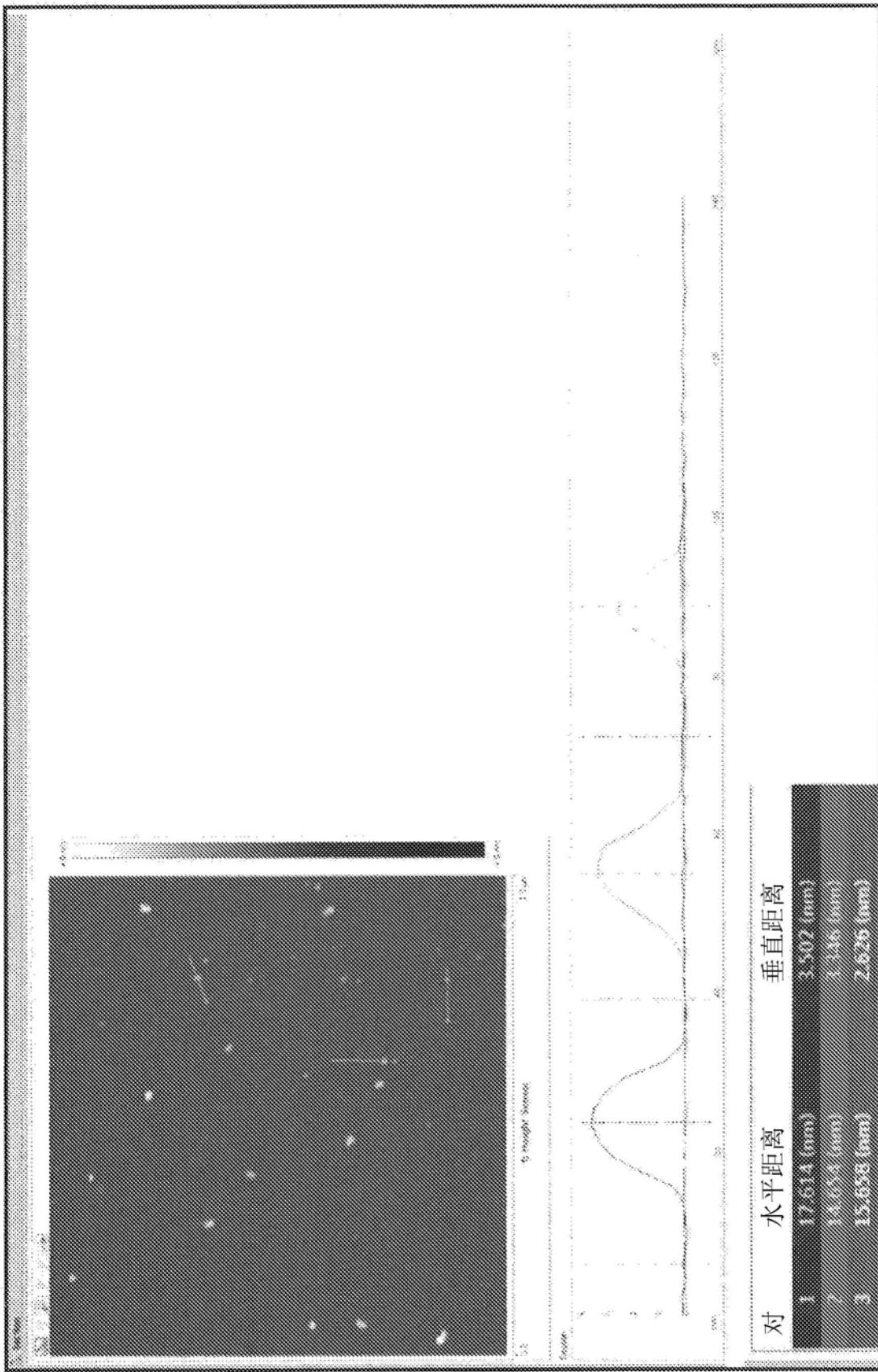


图12

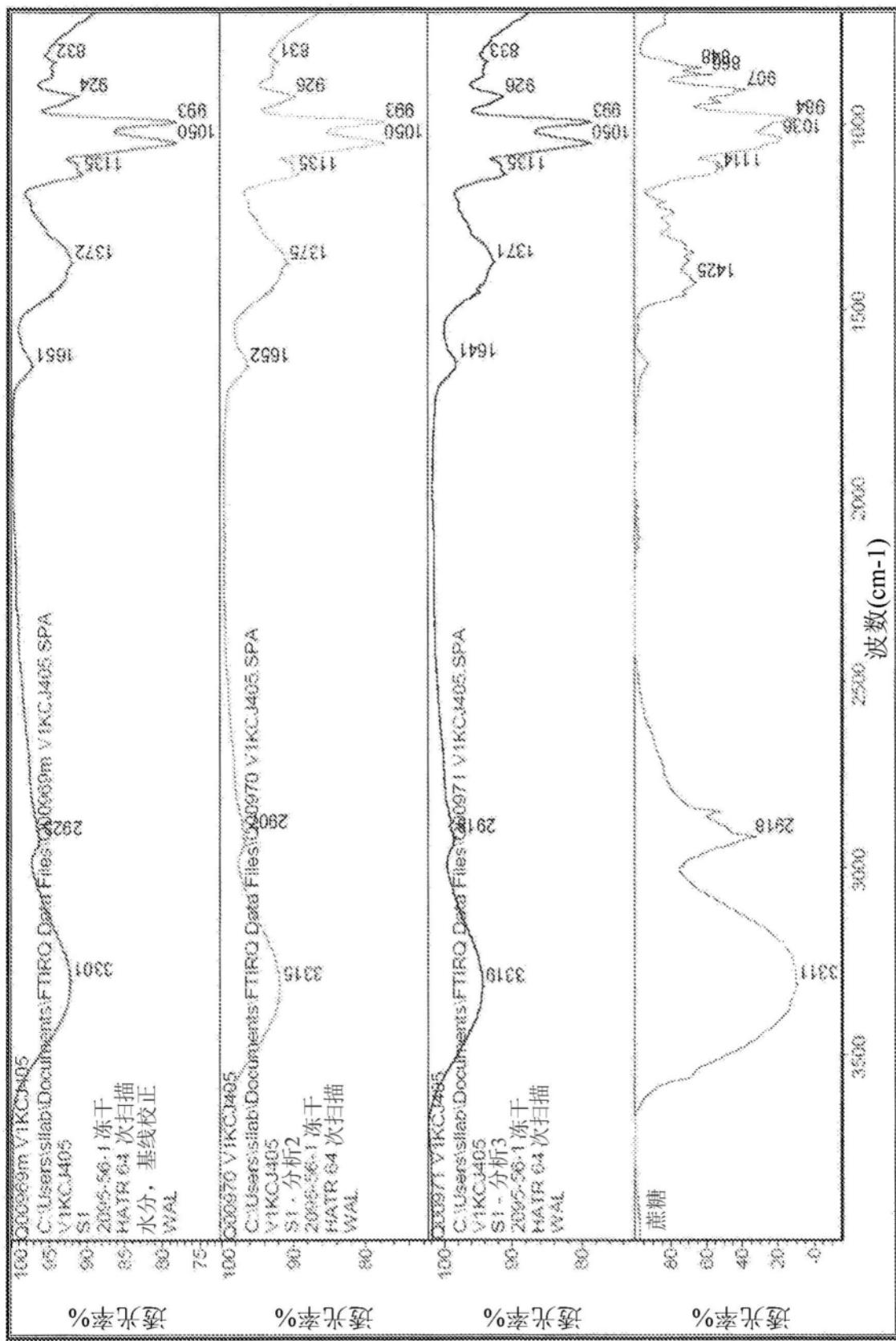


图13

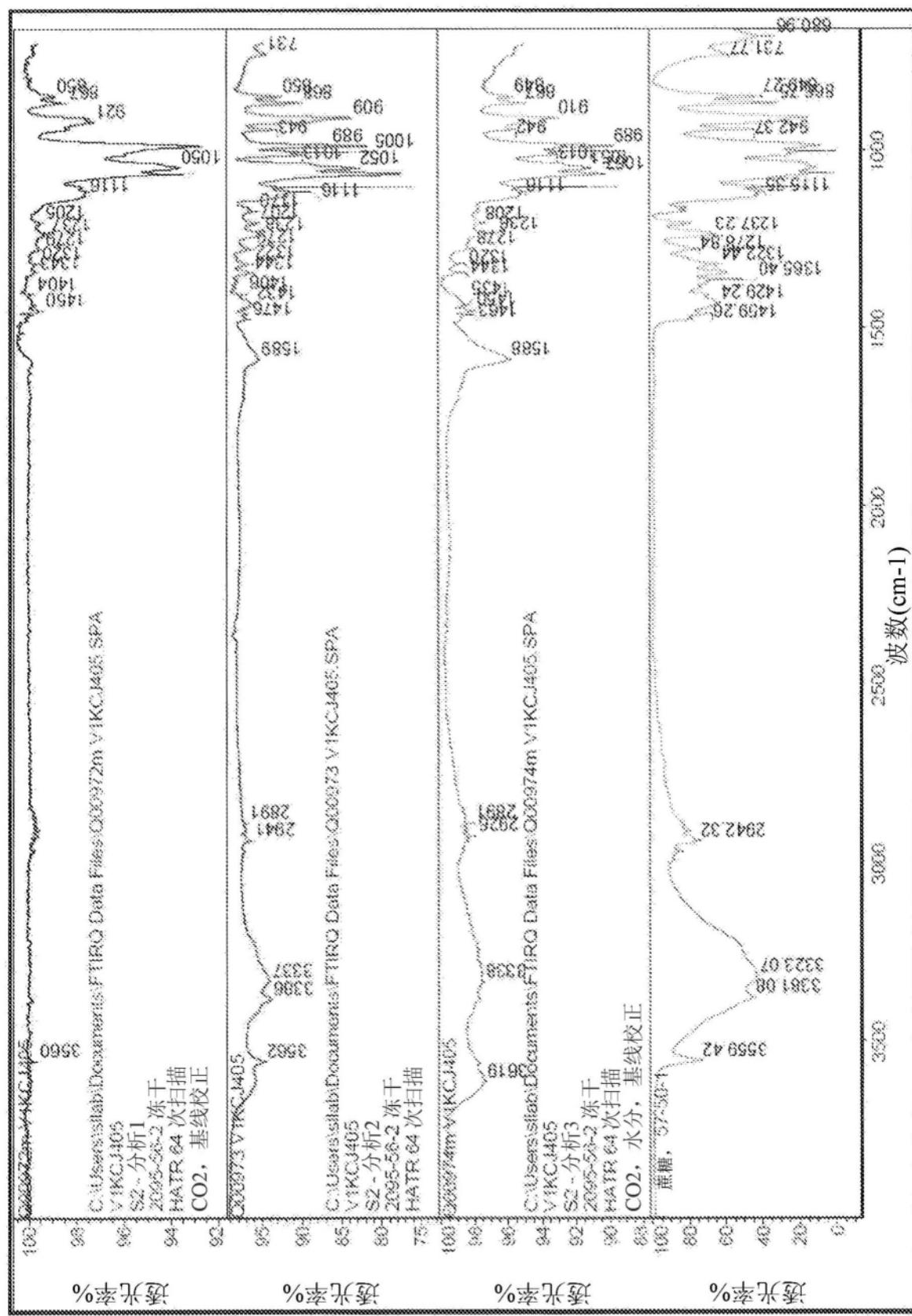


图14

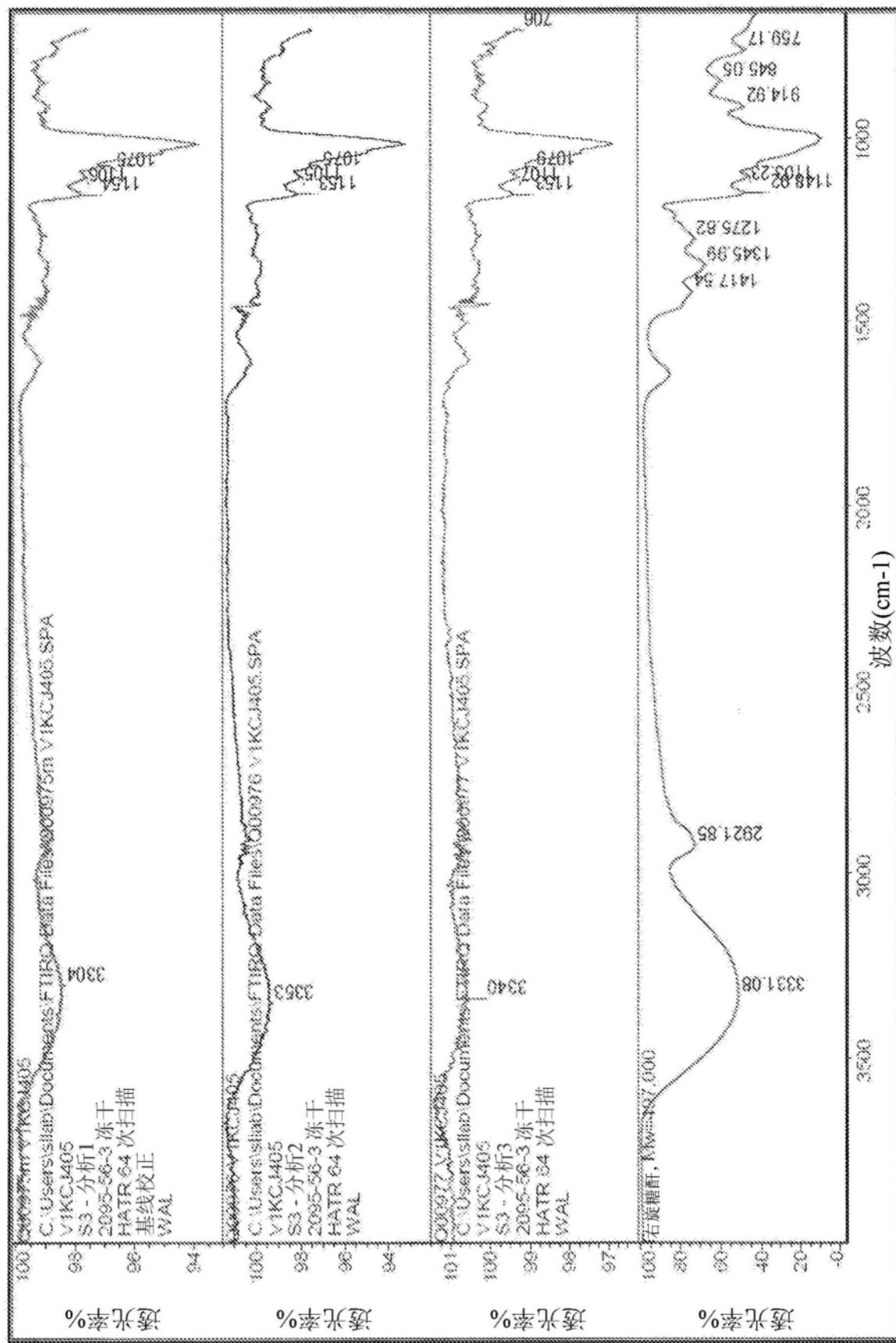
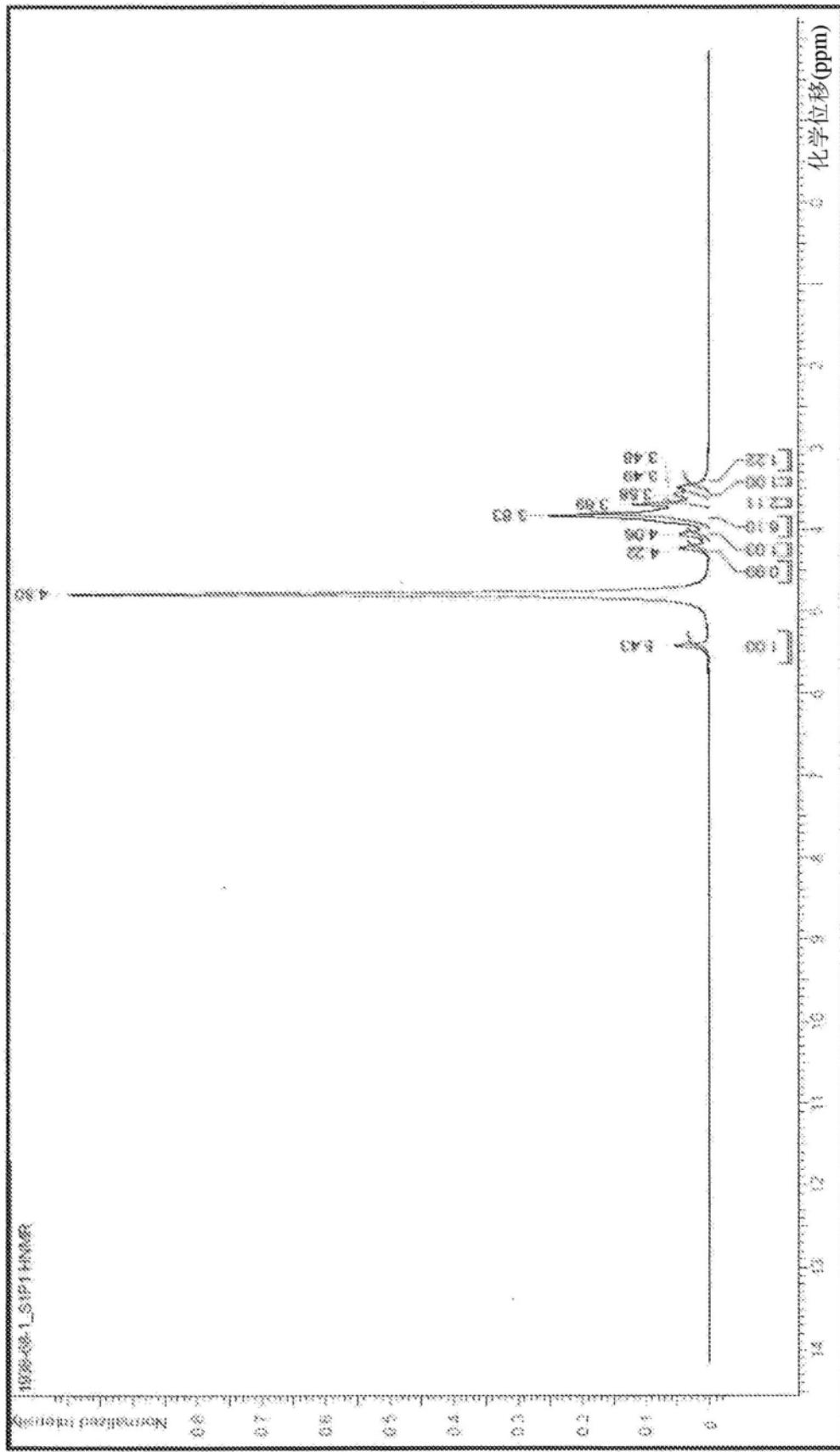
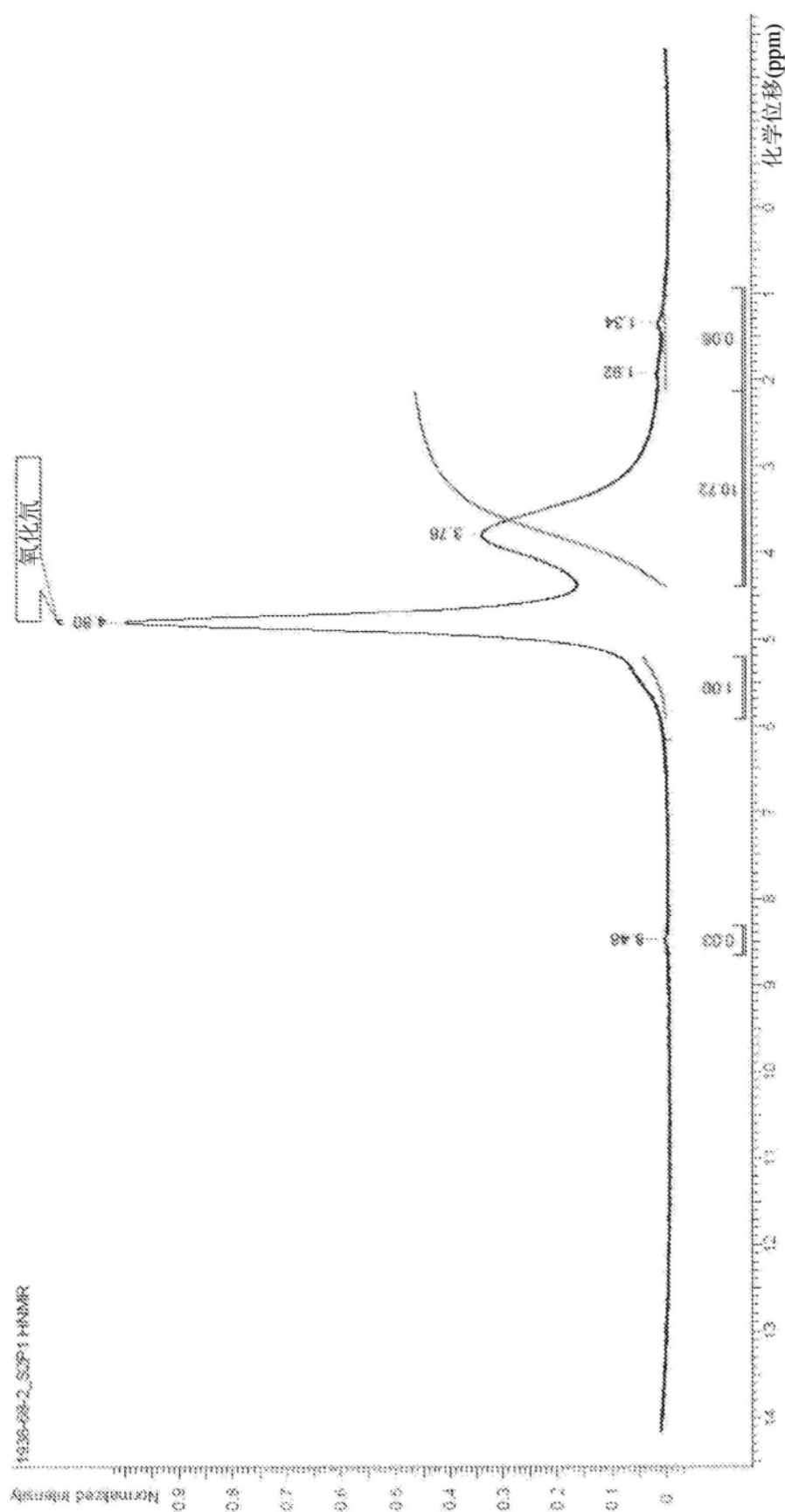
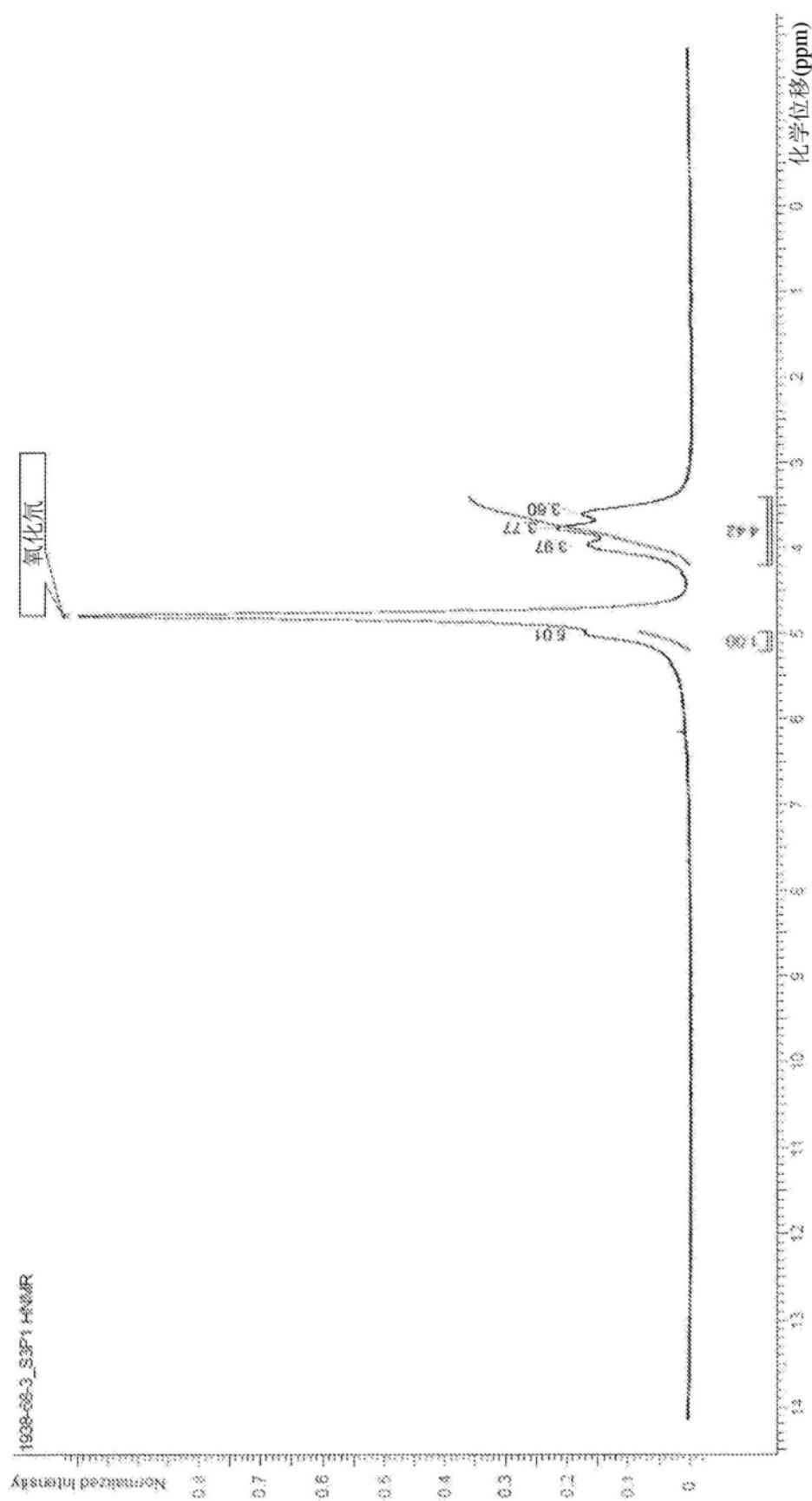
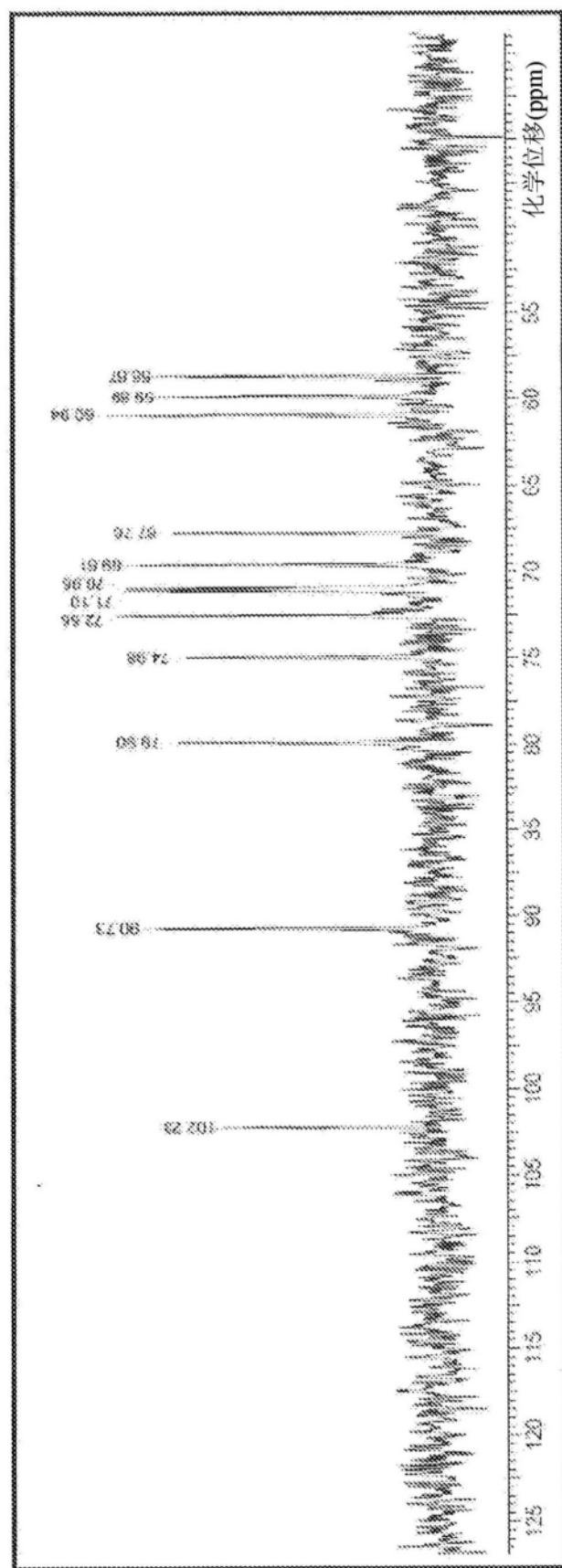


图15

图16:S1-制剂1的¹H NMR光谱

图17:S2-制剂1的¹H NMR光谱

图18:S3-制剂1的¹H NMR光谱

图19:S1-制剂1的¹³C NMR光谱

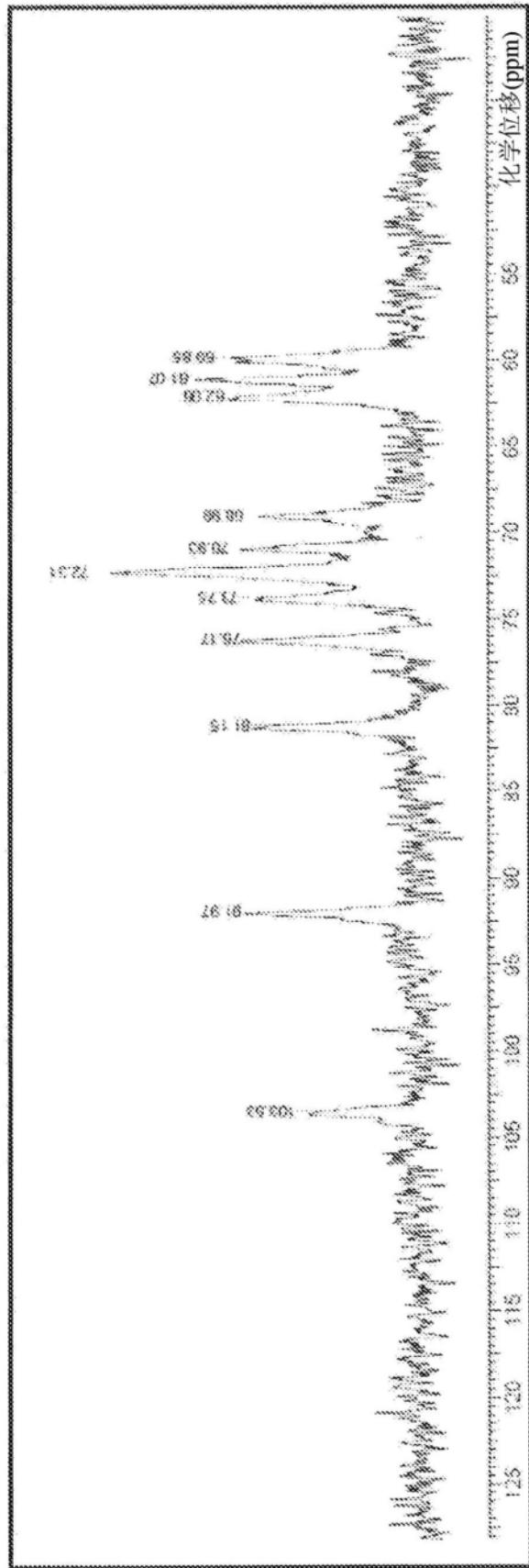
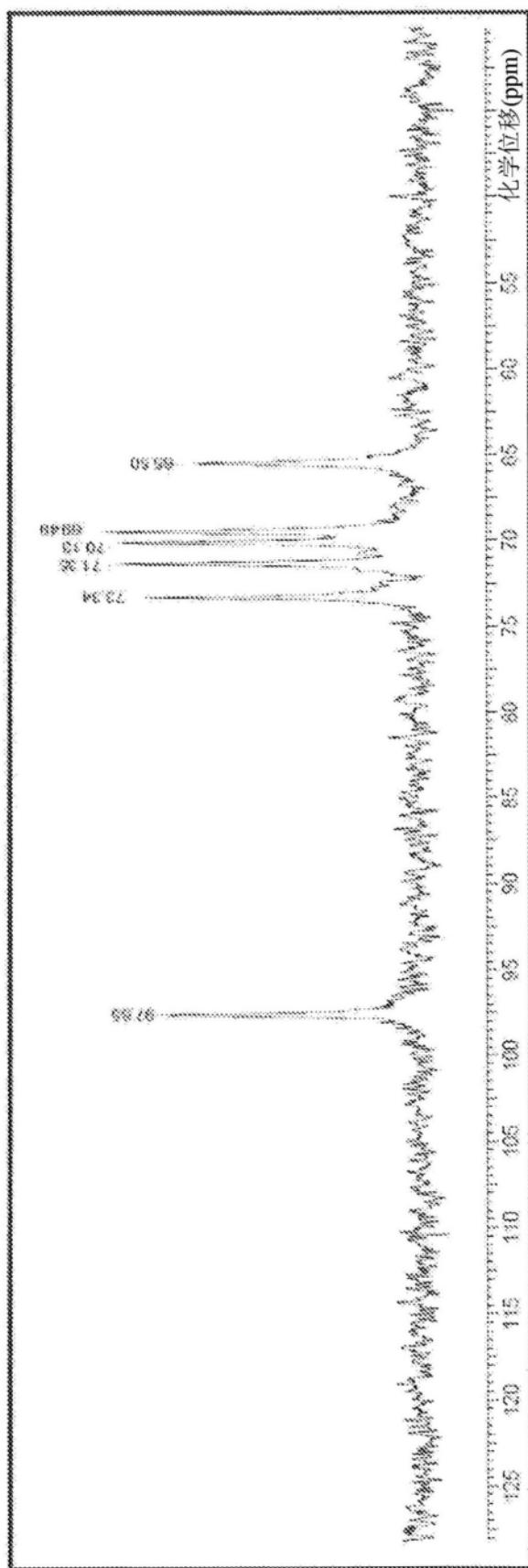


图20:S2-制剂1的¹³C NMR光谱

图21:S3-制剂1的¹³C NMR光谱

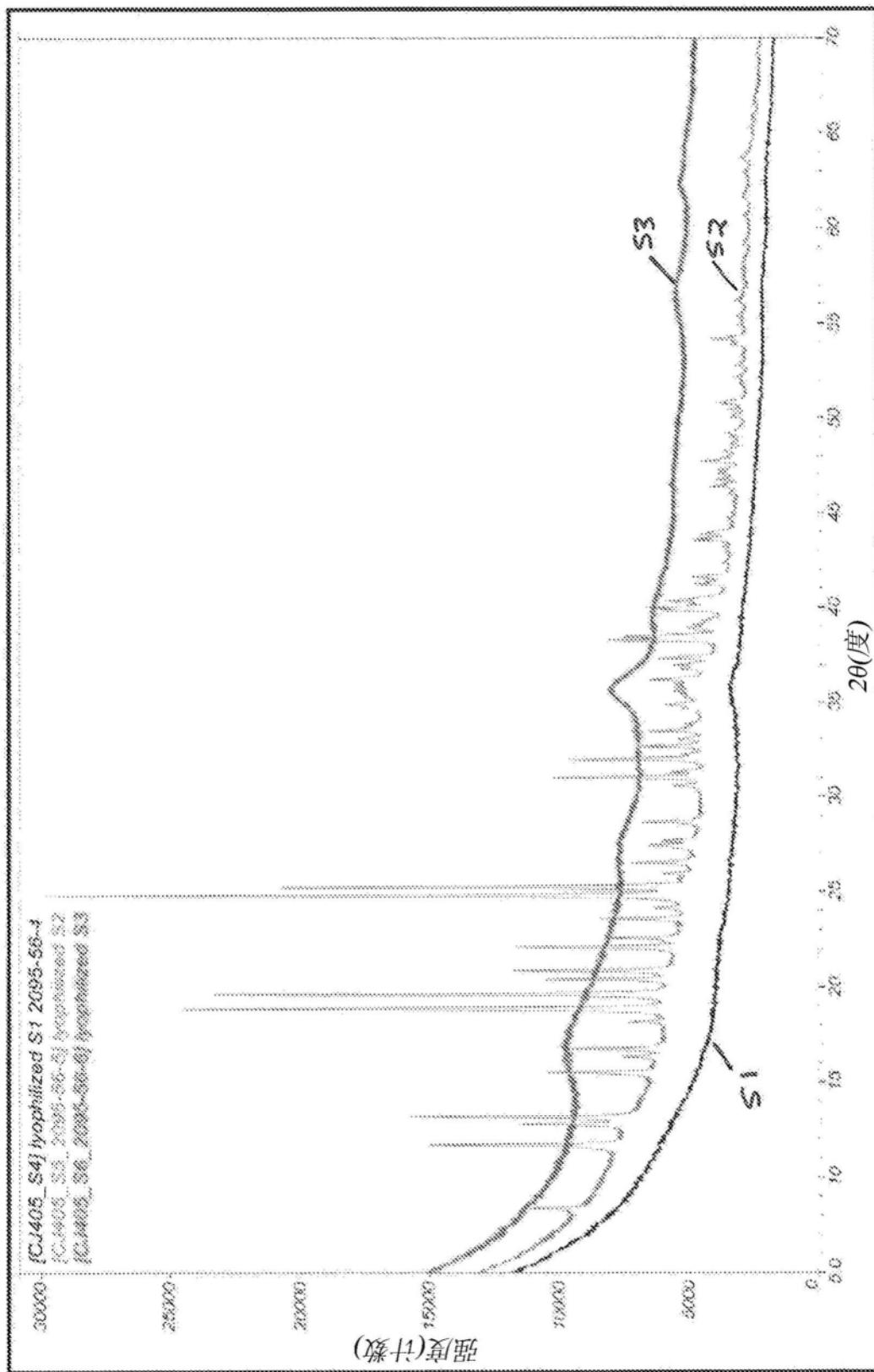


图22:三个样本(冻干)的原始数据比较

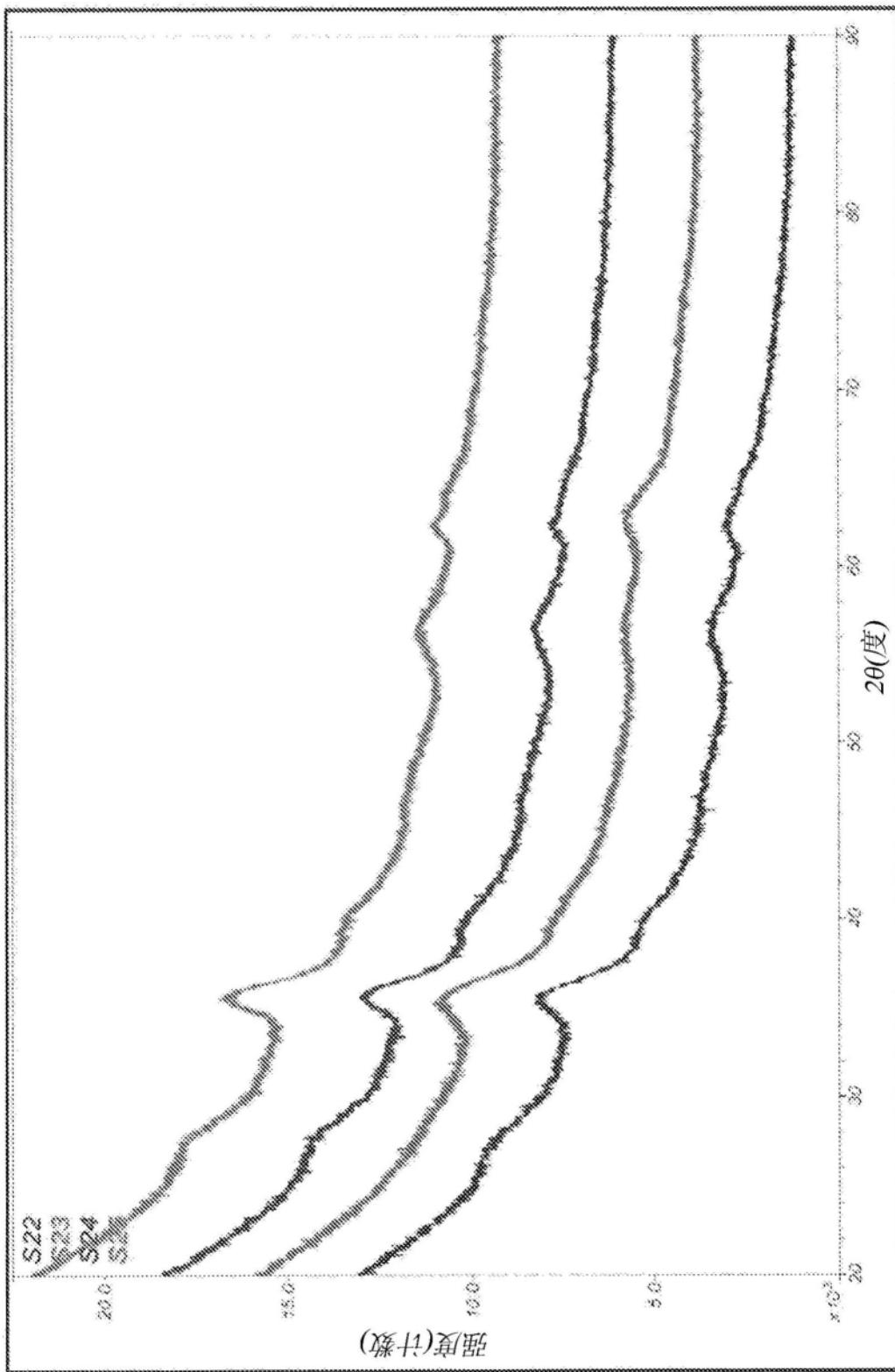


图23:来自所有三个样本(S3的两个重复)的数据的偏移叠加

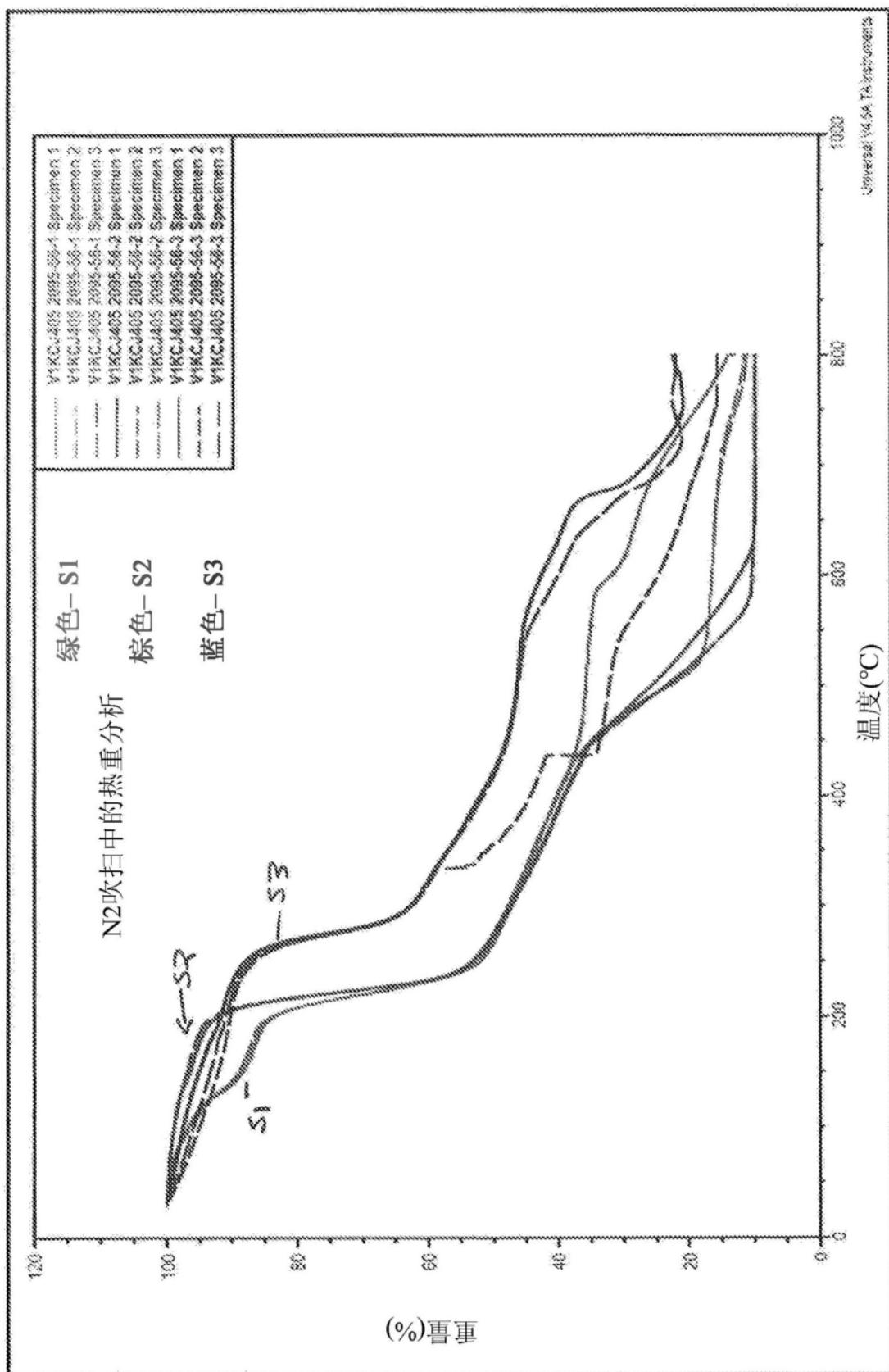


图24:在氮气吹扫条件下的S1、S2和S3的热重分析热谱图

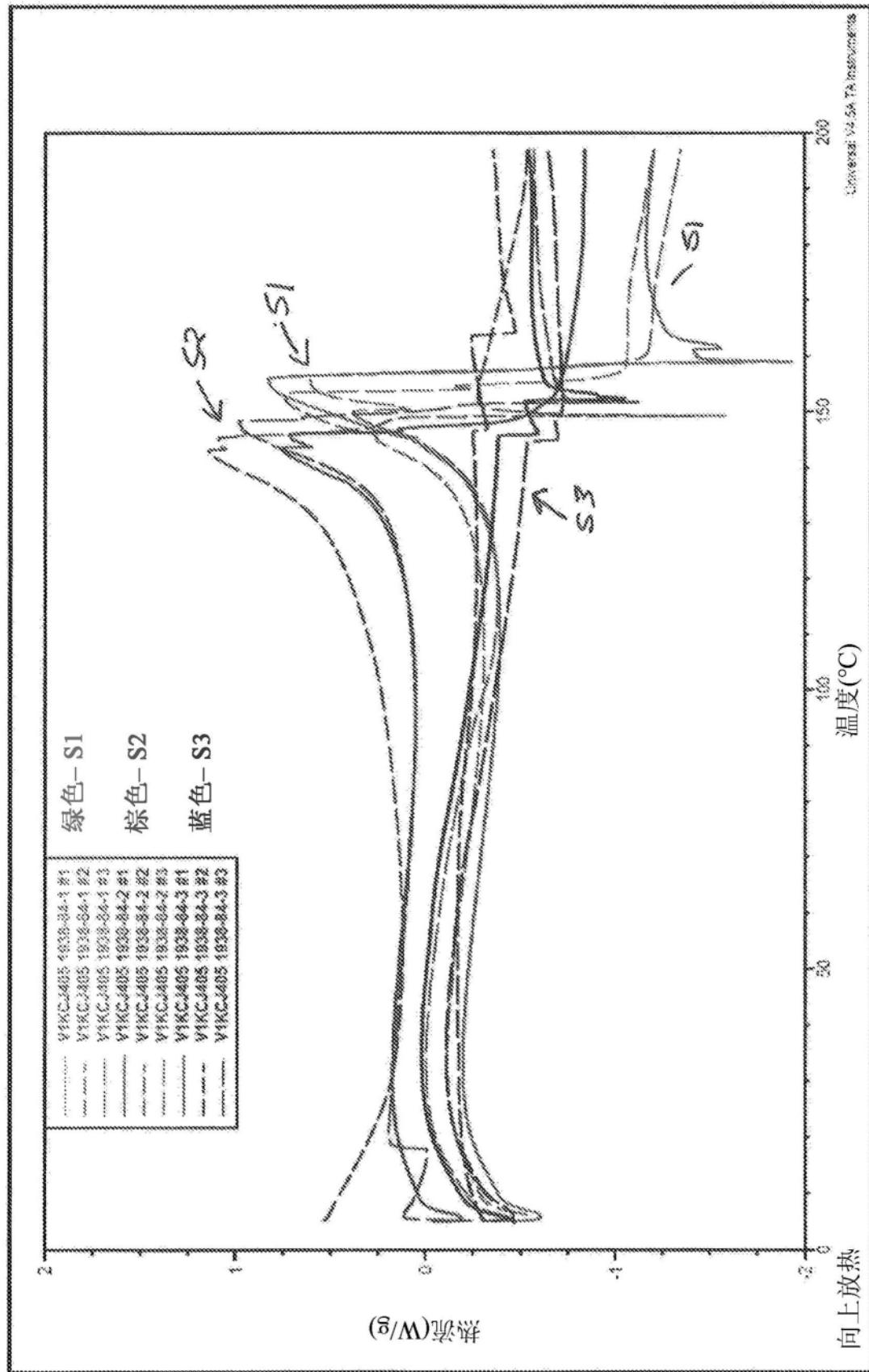


图25:S1、S2和S3的差分扫描量热法热谱图