



УКРАЇНА

ДЕРЖАВНЕ
ПАТЕНТНЕ
ВІДОМСТВО

(19) UA (11) 12353 (13) A

(51) 6 A 61 K 33/00

ОПИС ДО ПАТЕНТУ
НА ВІНАХІДбез проведення експертизи по суті
на підставі Постанови Верховної Ради України
№ 3769-XII від 23 XII 1993 рПублікується
в редакції заявника(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ МІКРОЕЛЕМЕНТНОЇ КОМПОЗИЦІЇ, ЩО МАЄ ПРОТИЗАПАЛЬНУ
І АНАЛЬГЕЗУЮЧУ ДІЮ

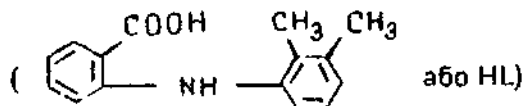
1

(21) 94042988
(22) 14.04.94
(24) 02.12.96
(46) 28.02.97. Бюл. № 1
(47) 02.12.96
(56) Авторское свидетельство СССР
№ 1053472, кл. А 61 К 33/26, 19.04.82 (про-
тотип)
(72) Григор'єва Ганна Савівна, Конахович
Наталія Філімонівна, Киричок Лариса Ми-
хайлівна, Мохорт Микола Антонович, Штейн-
гарт Марко Володимирович, Скакун Нонна
Миколаївна
(73) Інститут фармакології і токсикології
АМН України (UA)
(57) Спосіб одержання мікроелементної
композиції, що має протизапальну і аналь-
гезуючу дію, з використанням водного
розчину хлориду заліза (III) та водного
розчину еквімолярних кількостей N-2,3-
діметилфенілантранілової кислоти і
гідроксиду натрію при співвідношенні

2

еквівалентів металу і кислоти 1:1 та з
виділенням цільового продукту висушуван-
ням при 70°C, який відрізняється тим,
що 0,5 М розчин хлориду заліза (III) ви-
користовують разом з 0,5 М водними
розчинами хлоридів цинку (II), марганцю (II),
міді (II), кобальту (II) і хрому (III) при мо-
лярному співвідношенні металів
Fe:Zn:Mn:Cu:Co:Cr 1:(0,2-0,9):(0,1-0,25):(0,1-
0,2):(0,01-0,02):(0-0,02), суміш яких одно-
миттєво вводять в контакт з розчином
суміші N-2,3-діметилфенілантранілової кис-
лоти і гідроксиду натрію, додають
порошкоподібні крохмаль картопляний та
β-циклодекстрин при співвідношенні
(розчин суміші хлоридів металів):(розчин
суміші N-2,3-діметилфенілантранілової кис-
лоти і гідроксиду натрію):крохмаль:β-цикло-
декстрин (7-12):(15-20):(3-4):(2-1), а
одержану систему витримують 5-16 год при
нормальних умовах.

Вінахід стосується способу одержання
нового лікарського агента, який являє со-
бою композицію відповідних
співвідношень іонів металів
мікроелементів (Fe(III), Zn(II), Mn(II), Cu(II),
Co(II) та Cr(III)) та N-2,3-
діметилфенілантранілової кислоти



у вигляді їх комплексів, а також допоміжних
речовин (крохмалю картопельного, β-цикло-
декстрину, хлориду натрію), яка має
протизапальну і анальгезуючу дію, та
призначений для використання в фармації
та медицині.

Проблема розробки нових способів
одержання ефективних антифлогістиків та
альгетиків з використанням сполук так зва-
них "металів-мікроелементів" пов'язана з

(19) UA (11) 12353 (13) A

достеменним доказом важливої ролі організму людини [1] і "дискомфору" їх гомеостазу при больовому та запальному синдромі [2, 3]. Враховуючи таку суттєвість "металів-мікроелементів", було запропоновано способи одержання їх сполук у вигляді комплексів з лігандами, які відносяться до фармакологічного класу нестероїдних протизапальних агентів (НПЗС): з ацетилсалициловою кислотою (препаратом "аспірін") [3, 4], N-3-трифторметилфенілантраніловою кислотою (препаратом "флюфенамінова кислота") [5], N-2,3-діметилфенілантраніловою кислотою (препаратом "мефенамінова кислота") [6, 7]. Внаслідок здійснення цих способів у цільових продуктів - комплексів металів з НПЗС, ML_n , забезпечується більш високий рівень протизапальної та анальгезуючої дії при суттєво меншій токсичності, в порівнянні з простими солями металів (хлоридами, сульфатами і т.і.), а також - з лігандами-кислотами.

Серед вказаних способів найбільш стійкий рівень ефективності забезпечується при використанні як елементів способу розчинів іонів металів та N-2,3-діметилфенілантранілової (мефенамінової) кислоти, HL, включення яких в комплексні сполуки обумовлює функціональні переваги якості цільового продукту, рівень яких деякою мірою залежить від природи металу-мікроелементу у складі комплексу ($Al\ Fe\ Zn\ Cu$).

Спосіб одержання комплексу заліза (III) з кислотою HL складу FeL_3 , що має протизапальну та анальгезуючу дію, який здійснюється відповідно до [8], вибраний прототипом цього винаходу як найбільш близький його аналог по сумі ознак:

- хімічний природі головних елементів здійснення способу (хлорид металу та еквімолярна суміш N-2,3-діметилфенілантранілової кислоти і гідроксиду натрію у вигляді водних розчинів;

- сутність здійснення операцій способу (введення у взаємодію розчинів головних елементів - хлоридів металів та суміші $(HL+NaOH)$ при співвідношенні їх еквівалентів 1:1, висушення цільового продукту при $70^\circ C$);

- сполучення протизапального і анальгезуючого проявів фармакологічного ефекту цільового продукту.

Спосіб за прототипом [8] здійснюється шляхом взаємодії водного розчину хлориду заліза (III) (у 0,1 N розчині соляної кислоти) з водним розчином еквімолярної суміші N-2,3-діметилфенілантранілової кислоти і

гідроксиду натрію, $(HL+NaOH)$, при співвідношенні еквівалентів $Fe(III):HL$ 1:1 з наступним виділенням цільового продукту (комплекс FeL_3) фільтруванням осаду, що утворився, його промиванням та висушенням при $70^\circ C$.

В той же час спосіб за прототипом не в повній мірі забезпечує якість цільової сполуки, яка обумовлює характерне для сучасних лікарських співвідношення параметрів нешкідливості та ефективності за рахунок одночасного суттєвого зниження токсичності та підвищення анальгетичної і протизапальної дії. Це пов'язано з тим, що використання як вихідного елемента способу лише одного металу-мікроелементу не є оптимальним з огляду на взаємний функціональний вплив металів у гомеостазі, який відображає природний ферментний фон організму. Наприклад, відома виключна роль мідьвміщуючих білків у регулюванні метаболізму заліза [9], а також збалансований вміст різних металів у ферментах типу СОД [10], який визначає їх антиоксидантні властивості, що є важливими в механізмі протизапальної та анальгезуючої дії. Крім того, реалізація способу за прототипом за умов застосування лише хлориду заліза може визначити підвищення шкідливості цільового продукту з огляду на неопубліковані дані англійських дослідників про кардіотоксичність заліза на зниженому фоні інших мікроелементів.

Спосіб за прототипом обов'язково передбачає операції, що передують виділення цільового продукту (фільтрування, промивання з використанням органічного розчинника), які відносно ускладнюють його реалізацію. Все викладене знижує ефективність способу за прототипом, маючи на увазі вміст деяких операцій по його здійсненню, а також якість цільового комплексу FeL_3 як протизапального і анальгезуючого агента.

Задачею винаходу є вдосконалення способу одержання металвміщуючого цільового продукту та підвищення його якості в проявах протизапальної і анальгезуючої дії.

Реалізація задачі, яку поставлено, досягається запропонованим способом одержання композиції сполук металів: $Fe(III)$, $Zn(II)$, $Mn(II)$, $Cu(II)$, $Co(II)$, $Cr(III)$ з N-2,3-діметилфенілантраніловою кислотою. Спосіб передбачає створення суміші водних розчинів хлоридів вказаних металів при відповідному мольному співвідношенні, введення їх в контакт з водним розчином еквімолярних кількостей N-2,3-діметилфенілантранілової кислоти і

гідроксиду натрію, додання до водної фази крохмалю картопельного та β -циклодекстрину за умов певного масового співвідношення суміші розчинів MCl_n , розчину ($\text{HL} + \text{NaOH}$), крохмалю та β -циклодекстрину, витримання цієї системи певний час при нормальних умовах та висушення при 70°C з одержанням цільового продукту.

В літературі не описано способи одержання мікроелементних композицій на основі суміші йонів вибраних металів та N-2,3-діметилфенілантранілової кислоти. Відповідно, немає відомостей про переваги таких способів щодо процедур їх реалізації, а також якості цільових продуктів в плані позитивного фармакологічного або іншого ефекту.

Далі наведено конкретні приклади здійснення способу, що пропонується, та способу-прототипу.

Приклад 1. Спосіб, що пропонується.

В кристалізатор об'ємом 1 л вміщують точну кількість 35,3 г N-2,3-діметилфенілантранілової кислоти (мефенамінової кислоти фармакопейної) (0,145 г-екв HL), 200 мл водного розчину гідроксиду натрію, що містить 5,92 г 98% NaOH (0,145 г-екв) та перемішують до повного розчинення HL. До одержаного розчину одномоментно додають суміш 0,5 М водних розчинів хлоридів металів: 50 мл FeCl_3 (в 0,1 N HCl), 45 мл ZnCl_2 (в 0,1 N HCl), 12,5 мл MnCl_2 , 10 мл CuCl_2 , 1 мл CoCl_2 та 1 мл CrCl_3 (еквівалент суми металів – 0,145 г-екв). Суміш, в якій спостерігається виділення темного осаду, залишають на 30–60 хв, після чого додають 40 г фармакопейного крохмалю картопельного і 10 г фармакопейного β -циклодекстрину, добре перемішують і витримують 16 год при нормальних умовах. Одержану масу рівномірним шаром вигружають на противень, який застелено пергаментним папером, і сушать у сушильній шафі при 70°C до остаточної вологості 5 1%. Одержаний продукт подрібнюють розтиранням в ступці або гранулюванням через сито.

В прикладах 2–10 операції згідно до способу, що пропонується, здійснюють у порядку, який викладено в прикладі № 1. Зміни відображено в таблиці 1.

Цільовий продукт являє собою легкий порошок або гранули сіро-фіолетового кольору. Вихід цільового продукту 98,4–99,2%.

Приклад 11. Прототип згідно з [8].

В скляній склянці до 18,26 г фармакопейної мефенамінової кислоти (0,075 г-екв 100%) додають 200 мл водного розчину гідроксиду натрію, який містить 3,06 г NaOH (0,075 г-екв 100%). Суміш перемішують до повного розчинення HL і до розчину по краплях при перемішуванні додають 50 мл 0,5 М водного розчину хлориду заліза (III) (0,075 г-екв Fe^{3+}) в 0,1 N соляній кислоті. Буро-фіолетовий осад, що виділився, відфільтровують, промивають холодним етиловим спиртом і сушать у сушильній шафі при 70°C . Вихід цільового комплексу FeL_3 77% від теоретичного.

В самому процесі здійснення способу, що пропонується, за прикладами 1–10, очевидні його технологічні переваги по відношенню до прототипу (приклад 11), а саме одномоментне (крім прикладу 10) змішування розчинів хлоридів металів з розчином суміші ($\text{HL} + \text{NaOH}$) замість тривалого покrapельного додавання, відсутність операцій фільтрування та промивання цільового продукту. Все це, порівняно з прототипом, суттєво спрощує запропонований спосіб, який зводиться до мінімуму непрацездатних операцій: змішування, витримання при нормальних умовах, висушення.

Цільовий продукт за способом, що пропонується, в цілому не розчиняється ні у воді, ні в органічних розчинниках (в водну або органічну фазу переходять лише окремі складові цільової композиції). Тому його ідентифікацію здійснено за фізико-хімічними характеристиками як твердої фази, так і її водного (ВЕ) та органічного (ДЕ в діоксановому розчині) екстрактів, а також твердого залишку (ТЗ) після екстрагування. Ці характеристики наведено в таблицях 2 і 3.

Вміст металів в цільовому продукті за прикладами 1–10, а також в ВЕ, ДЕ і ТЗ визначено атомно-адсорбційним методом після "мокрого" озоління зразків, яке спричиняє руйнування органічної фази [11]. Аналіз на вміст аніону N-2,3-діметилфенілантранілової кислоти здійснено за його характеристичним поглинанням при 282 нм [12] в порівнянні з поглинанням розчину HL як тест-об'єкта. Аналіз на Cl^- йон здійснено при його осадженні у вигляді AgCl . Електронні спектри реєстрували на приладі Specord-UV-VIS (спектри поглинання в діоксановому розчині, спектри відбиття твердих зразків в суспензії гліцерину), спектри ЕПР – на приладі Varian-MX, ІЧ-спектри – на приладі UR-20 в межах $400\text{--}3700\text{ см}^{-1}$ в таблетках KBr .

Із даних таблиць 2 і 3 при здійсненні способу, що пропонується за параметрами прикладів 1–3 (із врахуванням повного кількісного переходу всіх введених компонентів в цільовий продукт за умови зрозумілої відсутності будь-яких рідких чи твердих напівпродуктів та будь-яких відходів, крім води, що видаляється при висушенні, а також поведінки крохмалю та β -циклодекстрину як класичних фармакопейних допоміжних речовин) виходить, що:

– всі введені метали кількісно переходять в ДЕ (в БЕ та ТЗ – відсутні) при достовірному збереженні їх мольного співвідношення відносно вихідного;

– вся введена кислота HL у вигляді аніону кількісно супроводжує введені метали в цільовому продукті і в ДЕ, не ідентифікується в БЕ;

– йони Na^+ і Cl^- (які введено в процес у складі NaOH і хлоридів металів, відповідно) кількісно переходять у БЕ при їх сталому мольному співвідношенні 1:1, або таким чином, у формі NaCl ;

– колір цільового продукту є сіро-фіолетовим і рівномірним; розчинність фрагменту, що переходить в органічну фазу, і коричнево-червоний колір відповідного ДЕ не змінюється;

– положення смуг у спектрах відбиття і поглинання цільового продукту і його ДЕ близькі до таких у відповідних спектрах індивідуального комплексу FeL_3 (565 нм – спектри відбиття; 282 і 465 нм – спектри поглинання) із ознаками внеску від комплексу CuL_2 (поглинання при 660–680 нм, яке ідентифікується у вигляді слабого плеча на інтенсивній смузі 565 нм) та характерне для комплексів d-металів у кисневому оточенні октаедричного типу [13];

– будь-які спектральні прояви відсутні для ТЗ після екстрагування цільового продукту в органічну фазу;

– вигляд сигналів в спектрах ЕПР цільового продукту і його ДЕ співпадають, а ефективні g-фактори цих сигналів характерні для парамагнітних октаедричних комплексів заліза ($\approx 4,0$), марганцю (2,0) та міді (2,2) у ступенях окислення (+3), (+2) і (+2), відповідно, з кисеньвміщуючими лігандами [4], в тому числі близькі до спектрів ЕПР індивідуальних комплексів цих металів з N-2,3-діметилфенілантраніловою кислотою складу ML_n ;

– в ІЧ-спектрах цільового продукту спостерігається короткохвильовий зсув смуг коливань ν_{COO^-} та $\nu_{\text{COO}^{\text{as}}}$, а також зростання різниці Δ між ними в порівнянні з такими

для N-2,3-діметилфенілантранілової кислоти ($\nu_{\text{COO}^{\text{as}}}$ 1550 cm^{-1} , ν_{COO^-} 1380 cm^{-1} , Δ 175 cm^{-1}), що відповідає її входженню у склад координаційних сполук з металами при карбоксилатному містковому способі координації (наприклад, для FeL_3 $\nu_{\text{COO}^{\text{as}}}$ 1610 cm^{-1} , ν_{COO^-} 1395 cm^{-1} , Δ 225 cm^{-1}) [15];

– відсутні характеристичні спектральні прояви N-2,3-діметилфенілантранілової кислоти (ν_{COO^-} в ІЧ-спектрі, λ_{565} в спектрі відбиття) в ТЗ після екстрагування цільового продукту в органічний розчинник.

Таким чином, внаслідок реалізації способу, що пропонується, за прикладами 1–3 або при мольному співвідношенні металів $\text{Fe}:\text{Zn}:\text{Mn}:\text{Cu}:\text{Co}:\text{Cr}$ 1:(0,2–0,9):(0,1–0,25):(0,1–0,2):(0,01–0,02):(0–0,02) та при масовому співвідношенні (розчин суміші хлоридів металів):(розчин суміші $\{\text{HL}+\text{NaOH}\}$):крохмаль: β -циклодекстрин (7–12):(15–20):(3–4):(2–1) за умов одномоментного введення в контакт суміші розчинів MCl_n з розчином суміші $\{\text{HL}+\text{NaOH}\}$ і витримування системи при нормальних умовах на протязі 15–16 год, цільовий продукт являє собою композицію вибраних металів-мікроелементів з ступенями окислення, що відповідають вихідним, з N-2,3-діметилфенілантраніловою кислотою в присутності крохмалю, β -циклодекстрину та NaCl .

Фізико-хімічні характеристики кінцевих продуктів, які одержано при зміні умов, в порівнянні з прикладами 1–3 (мольного співвідношення металів (приклади 4–5), масового співвідношення компонентів-елементів способу (приклади 4–9), терміну їх контакту чи порушення принципу одномоментності введення в контакт сумішей розчинів MCl_n та $\{\text{HL}+\text{NaOH}\}$ (приклад 10), різною мірою відрізняються від таких для прикладів 1–3. Конкретно, для прикладів 4–10 є характерною зміна сірофіолетового кольору (від домішки рудого відтінку до чисто буро-рудого), присутність невеликої кількості металів в ТЗ або БЕ з одночасними невідповідностями вмісту аніону L^- до вихідного та некоректними спектральними характеристиками цільового продукту (розширення смуги 565 нм в спектрі відбиття та сигналів в спектрі ЕПР, зменшення короткохвильового зсуву ν_{COO} та величини Δ в ІЧ-спектрі). Можна вважати, що зміна параметрів проведення процесу призводить до появи в кінцевому продукті домішків малорозчинних у воді та органічних розчинниках гідроксисполук металів з будовою координаційної сфери, що є далекою від октаедричної. Про це також

свідчить присутність незв'язаної кислоти HL та сліди іонних форм металів (приклади 4, 7, 10). Слід вказати також, що здійснення способу за прикладом 9, тобто при терміні витримання системи більше 16 год, фактично не впливає на фізико-хімічні характеристики кінцевого продукту в порівнянні з цільовим за прикладами 1-3. Це свідчить на користь того, що оптимальним терміном витримання системи є 5-16 год, а його подовження не змінює склад цільового продукту, але пролонгує технологічний цикл, а тому неприйнятне.

Згідно до задачі винаходу здійснено оцінку якості цільового продукту – мікроелементної композиції, яку одержано за способом, що пропонується, в порівнянні з такою для комплексу FeL_3 , який одержано за прототипом, у відношенні рівня їх протизапальної і анальгезуючої дії, а також токсичності. Для оцінки ефективності способу, що пропонується, при порівнянні активності цільового продукту використано також N-2,3-діметилфенілантранілову кислоту як елемент реалізації способу, а також інгредієнт цільового продукту, який має власну протизапальну та анальгезуючу дію.

Фізіологічні параметри досліджених об'єктів вивчені на статевозрілих білих мишах масою 20-22 г (токсичність, анальгезуюча дія) та щурах масою 180-220 г (протизапальна дія).

Гостру токсичність визначено за методом В.Б. Прозоровського [16]. Суспензію об'єкту вводили тваринам у крохмальному розчині внутрішньошлунково в дозах 800-3300 мг/кг. Токсичний ефект враховували на протязі 5 діб. За міру токсичності приймали величину середньосмертельної дози (ЛД₅₀).

Анальгезуючу активність визначали за здібністю досліджених об'єктів знижувати больові відчуття (пролонгувати латентний період захисної реакції) при контактнотермічному подразненні задніх кінцівок тварин.

Протизапальну активність визначали за здібністю досліджених об'єктів зменшувати запальний набряк в моделі субплантарного введення 1% розчину карагеніну.

При визначенні специфічної активності препарати вводили внутрішньошлунково за 30 хв до впливу алгогенного або флогогенного факторів. Для коректної оцінки ефективності способу, що пропонується, щодо фізіологічних параметрів якості цільового продукту останній і продукт за прототипом – комплекс FeL_3 використано в дозах, які є ізомольарними щодо вмісту іону заліза (III), а саме $3 \cdot 10^{-5}$ моль/кг. Для такої ж мольарної

доза визначено ефекти мефенамінової кислоти, HL.

Дані про фізіологічні параметри досліджених об'єктів наведено у таблиці 4.

За одержаними результатами внаслідок реалізації способу, що пропонується, утворюється цільовий продукт, якість якого обумовлює в порівнянні з комплексом FeL_3 за прототипом і N-2,3-діметилфенілантраніловою (мефенаміновою) кислотою, відповідно

– зниження токсичних властивостей в 1,8-2,0 та 4,2-4,5 рази,

– підвищення протизапальної активності в 2,0-2,3 та 4,5-5,1 рази;

– зростання анальгетичної активності в 1,5 та 4 рази.

Таким чином, якість мікроелементної композиції – цільового продукту за способом, що пропонується, відповідає високому рівню протизапальної і анальгетичної дії на фоні суттєвого зменшення токсичності (III клас токсичності за існуючою класифікацією).

За сумою всіх функціональних показників одержаний цільовий продукт має значні переваги перед продуктом за прототипом – мефенаміном заліза FeL_3 (приклад 11) та кислотою HL як об'єктом порівняння. Одночасні переваги цільової композиції як за рівнем ефективності, так і за рівнем токсичності обумовлюють важливу опосередковану властивість створеної композиції як протизапального і анальгезуючого агенту, а саме – за терапевтичним індексом (відношення ЛД₅₀ до ізоелементної дози). Однаковий за силою ефект властивий мікроелементній композиції при менш токсичних дозах, ніж FeL_3 за прототипом, а найвища можлива терапевтична доза значно більша.

Максимальний позитивний протизапальний та анальгезуючий ефект досягається при здійсненні способу за прикладами 1-3, коли за фізико-хімічною ідентифікацією забезпечується повна конверсія металів в їх комплекси з HL. За межами параметрів цих прикладів (приклади 4, 10), спосіб менш ефективний, так як одночасно знижується активність та зростає токсичність кінцевого продукту.

Таким чином, внаслідок створення і реалізації запропонованого способу одержання мікроелементної композиції можливо шляхом спрощеного ланцюгу непрацездатних операцій забезпечити якість цільового продукту, яка відповідає вищому рівню протизапальної і анальгезуючої дії при нижчій токсичності, ніж у відомого продукту, який одержано за прототипом.

Очевидно, створення такої композиції за способом, що пропонується, забезпечує збалансований взаємний вплив металів-мікроелементів при їх метаболізмі. Це обумовлює підвищення якості цільової 5

композиції в проявах її протизапальної та анальгетичної дії, а також нешкідливості. Все це робить спосіб, що пропонується, прийнятним шляхом створення нових ефективних фармакологічних агентів.

Таблиця 1

Параметри здійснення процесу згідно способу одержання мікроелементної композиції, що пропонується, та способу-прототипу

№ при- кладу	Кількість 0.5 М розчинів хлоридів металів. MCl _n (мл), де M ⁿ⁺ :						Кількість в суміші {HL + NaOH + H ₂ O}, г			Кіль- кість крох- малю, г	Кількість b-ЦД, г	Співвідношення (розчин суміші MCl) " (розчин {HL + NaOH} : крох- маль b -ЦД, мас.д.	Термін контакту, год
	Fe (III)	Zn (II)	Mn (II)	Cu (II)	Co (II)	Cr (III)	HL	NaOH	H ₂ O				
Спосіб, що пропонується													
1	50	45	12.5	10	1	1	35.30	5.92	200	40	10	12:20:4:1	16
2	50	10	5	5	0.5	0	23.30	3.90	150	30	20	7 15:3:2	5
3	50	25	5	10	0.5	0.5	28.30	4.75	180	40	10	9:18:4:1	8
4	50	50	15	12.5	1.25	1.25	38.34	6.43	200	40	10	13:20:4:1	5
5	50	5	4	2.5	0.25	0	21.12	3.54	150	30	20	6:15:3:2	8
6	50	25	5	10	0.5	0.5	28.30	4.75	220	40	10	9:22:4:1	10
7	- "-	- "-	- "-	- "-	- "-	- "-	- "-	- "-	150	20	5	9:15:2:0.5	5
8	- "-	- "-	- "-	- "-	- "-	- "-	- "-	- "-	140	50	20	9:14:5:2	4
9	- "-	- "-	- "-	- "-	- "-	- "-	- "-	- "-	200	40	10	9:20:4:1	17
10	- "-	- "-	- "-	- "-	- "-	- "-	- "-	- "-	- "-	- "-	- "-	9:20:4:1	8
Спосіб за прототипом													
11	50	-	-	-	-	-	18.36	3.06	200	-	-	5:20:0:0	-

Спосіб змішування в прикладах: 1-9 – одномоментно; 10-11 – поступово по краплині

13

12353

14

Таблиця 2

Фізико-хімічні характеристики цільового продукту одержаного за способом, що пропонується

№ прикладу	Введене (мольне)	Співвідношення Fe:Zn:Mn:Cu:Co:Cr		
		Знайдене, % до введеного (+0,2%)		
		в цільовому продукті і в ДЕ	у ВЕ	у ТЗ
1	1:0,9:0,25:0,2:0,02:0,02	99,8:99,9:99,8:99,8:99,7:99,7	відст.	відсутні
2	1:0,02:0,1:0,1:0,01:0	99,8:99,8:99,7:99,7:99,7:0	- " -	- " -
3	1:0,5:0,1:0,2:0,01:0,01	99,8:99,9:99,7:99,8:99,7:99,7	- " -	- " -
4	1:1:0,3:0,25:0,025:0,025	99,4:99,5:99,6:99,6:99,2:0	- " -	0,5:0,5:0,3:0,3:0,5:0
5	1:0,1:0,08:0,05:0,005:0	99,8:99,6:99,5:99,6:99,8:99,8	- " -	сліди металів
6	1:0,5:0,1:0,2:0,01:0,01	99,8:99,6:99,5:99,6:99,7:99,7	- " -	сліди металів
7	- " -	98,3:97,4:98,5:98,4:98,4:90,3	- " -	1,6:2,5:1,3:1,5:1,5:6,5
8	- " -	99,8:99,7:99,6:99,6:99,7:99,8	сліди	відсутні
9	- " -	99,9:99,9:99,8:99,8:99,7:99,8	відс.	- " -
10	- " -	50,4:30,8:60,6:44,5:63,5:30,5	- " -	48,8:68,9:39,5:45,5:36,7:69,3

Таблиця 3

Фізико-хімічні характеристики цільового продукту одержаного за способом, що пропонується

№ прикладу	Колір продукту	Вміст L^- у ДЕ, % до введенного	Вміст у ВЕ, % до введенного	
			$Cl^- (\pm 0,02)$	$Na^+ (\pm 0,01)$
1	сіро-фіолетовий	99,8	99,8	99,8
2	– " –	99,8	99,8	99,8
3	– " –	99,8	99,8	99,8
4	сіро-фіолетовий з рудим відтін.	96,0	99,8	99,9
5	сіро-фіолетовий	99,8	99,9	99,8
6	сіро-фіолетовий з рудим відтін.	99,4	99,9	99,9
7	бурий з рудим відтінком	90,8	99,8	99,9
8	сіро-фіолетовий з рудим відтін.	99,8	99,7	99,8
9	сіро-фіолетовий	99,8	99,8	99,9
10	бурий з рудим відтінком	50,2	99,8	99,8

Таблиця 4

Спектральні характеристики цільового продукту одержаного за способом, що пропонується, в порівнянні з прототипом

№ прикладу	Цільовий продукт			ДЕ		ТЗ	
	Відбиття λ_{max} , нм (+5)	ІЧ $\Delta \nu_{\text{соо}}$, см^{-1} +5	ЕПР g-фактори сигналів (+0.01)	Поглинання λ_{max} , нм (+5)	ЕПР g-фактори сигналів (+0.01)	ІЧ $\Delta \nu_{\text{соо}}$, см^{-1} +5	Відбиття λ_{max} , нм (+5)
Спосіб, що пропонується							
1	565	225	2,0; 4; 2,2	282; 465; 660–680 (плече)	2,0; 2, 2: ~4	відсутні	відсутні
2	– " –	220	2,0; 2, 2: 4	282; 465;	2,0; 2, 2: ~4	– " –	– " –
3	– " –	223	2,0; 2, 2: 4	282; 465; 660–680 (плече)	2,0; 2, 2: ~4	– " –	– " –
4	565 (широка)	190	~ 4	282; 465 (широка) 282; 465	~4 2,0; ~4	180 відсутні	520–570 відсутні
5	565	223	2,0; 4	282; 465	2,0; ~4	– " –	– " –
6	– " –	220	2,0; 4	282; 465 (широка)	~4	175	520–570
7	565 (широка)	175	~ 4				
8	565 (широка)	190	2, 0; 2,2; 4	282; 465	2,0; 2, 2: ~4	відсутні	відсутні
9	565	220	2, 0; 2,2; 4	660–680 (плече)	2,0; 2,2: ~ 4	– " –	– " –
10	565 (широка)	175	~ 4	282; 465 (широка)	~4	175	520–570
Спосіб за прототипом							
11	565	225	2,0; ~4	282; 465	2,0; ~ 4		

Таблиця 5

Якість цільових продуктів по способу, що пропонується, у показниках гострої токсичності, протизапальної та анальгетичної дії в порівнянні з прототипом

Цільовий продукт за прикладом №	Кількість тварин в експерименті	Гостра токсичність ЛД ₅₀ , мг/кг	Доза, мг/кг	Протизапальний ефект (інгібіція набряку, % за 4 год) $\pm 0,5$	Анальгетична дія (% до контролю за 1 год) $\pm 0,5$
Спосіб, що пропонується					
1	8-12	2580 (1950-3210)	120,5	162,5	182,9
2	9-12	2820 (2120-3520)	99,9	144,7	180,9
3	9-12	2770 (2090-3520)	108,6	160,4	182,0
4	8-12	1840 (1020-2660)	124,8	101,4	147,1
5	9-12	1896 (1591-2201)	107,4	90,6	142,4
6	8-12	1920 (1500-2340)	108,6	108,8	150,5
7	9-12	880 (760-1025)	77,7	70,9	138,9
8	8-12	2610 (2280-2940)	135,5	112,8	150,3
9	9-12	2765 (2585-2945)	108,6	148,7	171,0
10	8-12	700 (421-779)	108,6	67,3	108,8
Спосіб за прототипом					
11 (FeL ₃)	8-12	1410 (940-1880)	23,3	72,2	122,0
Кислота HL	9-12	620 (574-670)	7,3	32,0	43,0

Упорядник

Техред М.Моргентал

Коректор Л. Лукач

Замовлення 4061

Тираж

Підписне

Державне патентне відомство України,
254655, ГСП, Київ-53, Львівська пл., 8

Відкрите акціонерне товариство "Патент", м. Ужгород, вул.Гагаріна, 101

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]