



(51) МПК  
*A61K 33/26* (2006.01)  
*A61K 31/355* (2006.01)  
*A61K 31/455* (2006.01)  
*A61K 31/519* (2006.01)  
*A61K 31/714* (2006.01)  
*A61K 31/715* (2006.01)  
*A61P 7/06* (2006.01)

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(52) СПК

*A61K 33/26* (2020.02); *A61K 31/355* (2020.02); *A61K 31/455* (2020.02); *A61K 31/519* (2020.02); *A61K 31/714* (2020.02); *A61K 31/715* (2020.02); *A61P 7/06* (2020.02)

(21)(22) Заявка: 2018139239, 20.05.2016

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
20.05.2016Дата регистрации:  
30.04.2020

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 20.05.2016

(45) Опубликовано: 30.04.2020 Бюл. № 13

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 07.11.2018(86) Заявка РСТ:  
RU 2016/000301 (20.05.2016)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2017/200415 (23.11.2017)Адрес для переписки:  
410000, г. Саратов, ул. Главпочтамт, а/я 62,  
ООО "ПатентВолгаСервис"

(72) Автор(ы):

**ЧЕРНЫШОВА** Марина Павловна (RU),  
**СЕМЕНОВ** Сергей Вячеславович (RU),  
**ПРИСТЕНСКИЙ** Дмитрий Владимирович (RU),  
**АНИСЬКОВ** Александр Андреевич (RU),  
**ВИОЛИН** Борис Викторович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Общество с ограниченной ответственностью  
**"ВИК - здоровье животных"** (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете  
о поиске: US2007065521 A1, 22.03.2007.  
**GB1183940 A**, 11.03.1970. **KOMOLAFE J.O.** et  
al., A comparative study between intramuscular  
iron dextran and oral ferrous sulphate in the  
treatment of iron deficiency anaemia in  
pregnancy. J Obstet Gynaecol. 2003 Nov; N23 (6),  
с. 628-31, PMID: 14617464. **NORDFIELD K.** et  
al., Pharmacokinetics of iron isomalto side 1000  
in (см. прод.)

(54) Готовая к применению инъекционная композиция для профилактики и лечения железодефицитной  
анемии

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины и ветеринарии и может быть использовано для профилактики и лечения железодефицитной анемии и стимуляции кроветворения. Готовая к применению инъекционная композиция для профилактики и лечения железодефицитной анемии содержит комплекс железа (III) с декстраном в качестве активнoдействующего вещества, растворитель, фолиевую кислоту, регулятор pH до pH 6,0-8,0 при следующем содержании компонентов, масс. %: комплекс железа (III) с декстраном 0,5-20,0; фолиевая

кислота 0,1-4,0; регулятор pH 0,5-6; растворитель остальное. В качестве комплекса железа (III) с декстраном выбрано железо (III) – декстрангептоновая кислота или железо(III) – олигоизомальтозид. При этом содержание свободных ионов железа в комплексе железа (III) с декстраном меньше или равно 0,05%. Изобретение обеспечивает стабильность активных фармацевтических ингредиентов в терапевтических концентрациях в растворе для инъекций на протяжении длительного срока хранения. 6 з.п. ф-лы, 5 табл.

(56) (продолжение):

patients with inflammatory bowel disease, Drug Des Devel Ther. 2012; N6, с. 43-51, PMID: 17691593.

R U 2 7 2 0 5 1 2 C 1

R U 2 7 2 0 5 1 2 C 1



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*A61K 33/26* (2006.01)  
*A61K 31/355* (2006.01)  
*A61K 31/455* (2006.01)  
*A61K 31/519* (2006.01)  
*A61K 31/714* (2006.01)  
*A61K 31/715* (2006.01)  
*A61P 7/06* (2006.01)

**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

*A61K 33/26* (2020.02); *A61K 31/355* (2020.02); *A61K 31/455* (2020.02); *A61K 31/519* (2020.02); *A61K 31/714* (2020.02); *A61K 31/715* (2020.02); *A61P 7/06* (2020.02)

(21)(22) Application: **2018139239, 20.05.2016**(24) Effective date for property rights:  
**20.05.2016**Registration date:  
**30.04.2020**

Priority:

(22) Date of filing: **20.05.2016**(45) Date of publication: **30.04.2020** Bull. № 13(85) Commencement of national phase: **07.11.2018**(86) PCT application:  
**RU 2016/000301 (20.05.2016)**(87) PCT publication:  
**WO 2017/200415 (23.11.2017)**

Mail address:

**410000, g. Saratov, ul. Glavpochtamt, a/ya 62, OOO  
"PatentVolgaServis"**

(72) Inventor(s):

**CHERNYSHOVA Marina Pavlovna (RU),  
SEMENOV Sergej Vyacheslavovich (RU),  
PRISTENSKIJ Dmitrij Vladimirovich (RU),  
ANISKOV Aleksandr Andreevich (RU),  
VIOLIN Boris Viktorovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Obshchestvo s ogranichennoj otvetstvennostyu  
"VIK - zdorove zhivotnykh" (RU)****(54) READY-TO-USE INJECTION COMPOSITION FOR PREVENTING AND TREATING IRON DEFICIENCY ANAEMIA**

(57) Abstract:

FIELD: medicine; veterinary.

SUBSTANCE: invention refers to medicine and veterinary science and can be used for prevention and treatment of iron-deficiency anaemia and hematopoiesis stimulation. Ready-to-use injection composition for preventing and treating iron-deficiency anaemia contains an iron (III) complex with dextran as an active substance, a solvent, folic acid, pH regulator to pH 6.0–8.0 with the following content of components, wt. %: iron (III) complex with dextran 0.5–20.0; folic

acid 0.1–4.0; regulator pH = 0.5–6; solvent is the rest. Iron (III) complex with dextran is iron (III) - dextranheptonic acid or iron (III) - oligoisomaltoside. Content of free iron ions in iron (III) complex with dextran is less than or equal to 0.05 %.

EFFECT: invention provides stability of active pharmaceutical ingredients in therapeutic concentrations in solution for long-term storage.

7 cl, 5 tbl

C 1  
2 7 2 0 5 1 2  
R UR U  
2 7 2 0 5 1 2  
C 1

Изобретение относится к области медицины и ветеринарии и может быть использовано для профилактики и лечения железодефицитной анемии и стимуляции кроветворения.

Железодефицитная анемия (ЖА) – патология, вызванная недостатком железа в организме человека и млекопитающих. Лечение и профилактику ЖА проводят препаратами органических или комплексных соединений железа. Дозировка препаратов и способ введения зависит от диагноза и степени заболевания ЖА. Препараты для орального введения используются в основном для профилактики ЖА /Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter «Comparison of Oral Iron Supplements» August 2008, Vol. 24, Number 240811/. При тяжелой степени ЖА разработаны и применяются препараты железа, представляющие собой комплексы железа с декстраном (ЖД) /British Pharmacopoeia 2009 V.3 Iron Dextran Injection/, железа с полиизомальтозатом, а также органические соли железа (сахарат, глюконат, фумарат) /European J. Pharm.&Biopharm 78 (2011) 480–491. Markus R. Jahn et.al. A comparative study of the physicochemical properties of iron.../. Все эти препараты вводятся внутривенно или внутримышечно.

По современным данным, парентеральные препараты при введении в организм образуют депо железа в месте введения и в печени. Железо-связывающие транспортные белки переносят железо в костный мозг и другие кроветворные органы (Biochim Biophys Acta. 2012 September ; 1823(9): 1468–1483. Cole P. Anderson et.al. Mammalian iron metabolism and its control by iron regulatory proteins).

Высокая биодоступность парентеральных препаратов позволяет быстро достичь высоких концентраций железа в крови, но именно это обуславливает их токсические эффекты, которые проявляются в снижении антиоксидантного статуса крови, нарушения функционирования органов кроветворения и печени и другие нежелательные эффекты (Drug Res. 1992, 42 (II), 12, 1439-1452. P.Geisser et.al. Structure/Histotoxicity relationship of parenteral iron preparations; и J Anim Sci 1999, 77:1762-1768. G.M. Hill et.al. Effect of vitamin E and selenium on iron utilization in neonatal pigs).

В настоящее время, неизвестны коммерческие инъекционные железосодержащие препараты, в составе которых присутствуют другие биологически-активные вещества в количествах, обеспечивающих их терапевтическое действие. Некоторые производители выпускают инъекционные препараты железо-декстрана, в составе которых заявлены витамины. Однако, количество и физико-химическая стабильность этих витаминов недостаточны для проявления терапевтического эффекта.

Например, Суиферровит-А (ООО «А-БИО», Россия) содержит витамины группы В как вспомогательные вещества, без указания концентрации в препарате, ферран (ЗАО «Нита-Фарм, Россия) содержит фолиевую кислоту в концентрации 0,2 мг/мл, что значительно меньше необходимой терапевтически эффективной концентрации.

В отличие от инъекционных препаратов железа, препараты для орального применения, которые производятся в виде порошков, капсул или таблеток, содержат витамины и другие биологически-активные вещества, влияющие на обмен железа и антиоксидантный статус организма.

Известна композиция для профилактики и лечения ЖА, заявленная в патенте US Pat. №8080520 «Composition and method for treating iron deficiency anemia». В данном патенте приведена рецептура лекарственной формы препарата для лечения ЖА следующего состава:

- Железосодержащий гем (heme iron) или железа полипептид – от 2мг до 12мг;
- соли железа или хелаты железа – от 15 мг до 100 мг;
- фолиевая кислота – от 0,1 мг до 5 мг;

- витамин В<sub>12</sub> – от 1 мкг до 900мкг.

Препарат применяется в виде таблеток и капсул для лечения ЖА путем орального введения. В тексте патента не указаны количества вспомогательных веществ и не приводятся соотношения данного состава к дозе и кратности введения препарата. Тем  
5 не менее, авторы заявляют высокую эффективность препарата за счет синергизма входящих в его состав компонентов, но не приводят конкретных данных по лечению ЖА у пациентов.

Известны композиции для профилактики ЖА в виде порошков и таблеток, в состав которых входят соли железа с органическими кислотами, витамины и другие  
10 биологически-активные вещества.

В этих патентах предлагаются как лекарственные препараты, так и пищевые добавки (nutritional supplement) в виде порошков (в том числе водорастворимых), таблеток и капсул для орального введения. Как правило, эти препараты используются для профилактики ЖА, например - US Pat. 4752479 «Multi vitamin and mineral dietary supplement with controlled release bioavailable iron», EP2330924 «Iron-containing nutritional supplement» и EP0947199 «Composition comprising micro-encapsulated iron».  
15

В других патентах заявлено терапевтическое действие, например - WO/2014/135170 «Novel formula of iron based nanocomposites for rapid and efficient treatment of iron deficiency anemia», US Pat. №6214373 «Nutritional composition for treating inflammatory bowel diseases» и CN103719661 «Oral liquid health product with function of replenishing blood». Но  
20 выздоровление наступает только при длительном (более 5 дней) приеме препарата, что недопустимо при прогрессирующей анемии.

В патенте WO/2014/135170 «Novel formula of iron based nanocomposites for rapid and efficient treatment of iron deficiency anemia» предлагается новая нанокompозитная форма  
25 железа в форме порошка и жидкости для орального применения. Авторы заявляют, что данный препарат нормализует показатели крови в течении 3-4 недель после приема одной дозы эквивалентной 25 мг элементарного железа, что противоречит современным данным – «Воробьев А.И. Руководство по гематологии. Москва, "Медицина". 1985» и «Дворецкий Л.И. Железодефицитные анемии. Москва, "Ньюдиамед", 1998», так же в  
30 исправленной редакции патента, авторы убрали из формулы изобретения пункт, в котором заявляется жидкость для орального применения.

Кроме того, известно, что оральное введение препаратов железа неэффективно при некоторых заболеваниях, нарушающих всасывание железа в желудочно-кишечном тракте. Это резко уменьшает биодоступность железа и увеличивает время лечения и  
35 дозы (Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter «Comparison of Oral Iron Supplements» August 2008, Vol. 24, Number 240811).

Известны коммерческие инъекционные препараты для лечения ЖА на основе комплекса железо-декстран (ЖД) - «Dexferrum» (Vifor Inc., Switzerland); «CosmoFer»  
40 (Pharmacosmos Denmark) - содержание железа (Fe<sup>3+</sup>) 50мг/мл и 100мг/мл; «Uniferon 200» для животных - содержание железа (Fe<sup>3+</sup>) 200мг/мл (Pharmacosmos Denmark); «Ursoferran 200» для животных - содержание железа (Fe<sup>3+</sup>) 200мг/мл (Serumwerk AG Germany), а также аналогичные препараты других фирм.

Известны коммерческие инъекционные препараты на основе комплексов других олигосахаридов декстрана с железом – «Monofer 1000» железо (III) изомальтозид 1000, содержание железа (Fe<sup>3+</sup>) 100мг/мл (Pharmacosmos Denmark); «Ferinject», карбоксимальтозид железа, содержание железа (Fe<sup>3+</sup>) 50мг/мл (Vifor, München, Germany).  
45

Разработка и патентование комплексов железа с декстраном и его производными активно проводилась в 50-80 годах прошлого века, например, US Pat. №3093545 “Therapeutic iron dextran preparations”, US Pat. RE24642 “Therapeutic preparations of iron” и US Pat. №3536696 «Ferric hydroxide dextran and dextrin heptonic acid», за исключением  
5 фирмы Pharmacosmos, которой удалось получить патенты на свои препараты в 1998-2005 годах (US Pat. №6977249 «Process for producing an iron-dextran compound, iron-dextran compound produced according to said process, pharmaceutical composition for prophylaxis or treatment of iron-deficiency and use of said compound for the preparation of parenterally administrable pharmaceutical composition»)

10 Все эти препараты представляют собой раствор комплекса железо-полисахарид в воде, в котором нет биологически-активных веществ (витаминов и коферментов), ускоряющих ассимиляцию железа из комплекса и снижающих токсичность.

Таким образом, проведенный нами анализ литературных данных и патентных баз показал отсутствие разработок жидкой готовой к применению инъекционной  
15 лекарственной формы железа с витаминами в количествах, обеспечивающих их терапевтическое действие, предназначенной для лечения анемии и стимуляции кроветворения.

Наиболее близким к предлагаемому решению является препарат «Ursoferran 100 и 200» для животных, содержание железа ( $\text{Fe}^{3+}$ ) 100 и 200 мг/мл (Serumwerk AG Germany).  
20 Данная инъекционная композиция для профилактики и лечения железодефицитной анемии содержит комплексное соединение железа с декстраном в качестве активнодействующего вещества, а именно в форме железа (III)-декстран-гептоновой кислоты, консервант и воду.

Недостатком является отсутствие биологически-активных веществ (витаминов), что  
25 влечет за собой повышенную токсичность и низкую степень ассимиляции железа из комплекса (именно для этого производители предлагают препараты с высокой концентрацией железа).

Очевидно, что введение биологически-активных веществ (витаминов) приведет к  
30 значительному улучшению фармакологических свойств инъекционного препарата на основе комплекса железа за счет активации кроветворения. Однако, все попытки введения биологически-активных веществ в препараты, содержащие комплекс железа и производных декстрана (немодифицированный декстран, декстрангептоновая кислота, олигоизомальтозид), были неудачны в связи с быстрым разрушением молекул биологически-активных веществ.

35 Технической проблемой настоящего изобретения является конструирование готового к применению инъекционного лекарственного средства для профилактики и лечения железодефицитной анемии на основе комплекса железа с декстраном (ЖД), содержащего биологически-активные вещества (витамины), которые сохраняют свою активность и физико-химическую стабильность продолжительное время (не менее 12 месяцев хранения  
40 препарата при комнатной температуре) и обеспечивают активацию ассимиляции железа и кроветворения, а также антиоксидантную защиту организма.

Техническим результатом является высокая эффективность лекарственного средства при лечении ЖА, обусловленная комплексным терапевтическим действием входящих  
45 в состав компонентов и низкой токсичностью по сравнению с известными препаратами для лечения ЖА, за счет увеличения ассимиляции железа из комплекса и стимуляции кроветворения.

Технический результат достигается тем, что инъекционная композиция для профилактики и лечения железодефицитной анемии, содержащая комплекс железа (III)

с декстраном (производными декстрана) в качестве активноедействующего вещества и растворитель, согласно решению, дополнительно содержит фолиевую кислоту, регулятор рН до рН 6,0-8,0, в качестве комплекса железа (III) с декстраном выбраны железо (III) – декстрангептоновая кислота или железо (III) - олигоизомальтозид, при следующем

5 содержания компонентов, масс. %:

- комплекс железа (III) с декстраном – 0,5-20,0;
- фолиевая кислота – 0,1-4,0;
- регулятор рН – 0,5-6;
- растворитель – остальное,

10 при этом комплекс железо (III) – декстран выбран с содержанием свободных ионов железа меньше или равном 0,05%.

Нами было сделано предположение, что деградация биологически-активных веществ происходит из-за высокого остаточного содержания свободных ионов  $Fe^{3+}$  в растворе.

Решение поставленной проблемы с достижением технического результата основано 15 на экспериментально установленном факте, что при сочетании витамина, такого как фолиевая кислота с комплексами ЖД с содержанием свободных ионов железа меньше или равном 0,05% инъекционная форма остается физико-химически стабильной и концентрация витаминов в ней не уменьшается. Данные по физико-химической стабильности витаминов (фолиевая кислота) в коммерческих препаратах ЖД приведены

20 в таблице 1. Очистку препаратов от свободных ионов  $Fe^{3+}$  проводили методом ультрафильтрации через фильтр с отсечкой 1000-2000 Дальтон (УФ-очистка), с последующим приведением концентрации ЖД комплекса к значению 100 мг Fe в мл.

В качестве активноедействующего вещества выбрано или железо (III) – декстрангептоновая кислота или железо (III) – олигоизомальтозид, например, 25 изомальтозид 1000, олигосахарид со средней молекулярной массой 1000 Да, содержащий 3-5 остатков глюкозы.

В качестве растворителя может быть выбрана вода или органический растворитель, преимущественно пропиленгликоль или их смесь.

30 Композиция дополнительно может содержать консервант в количестве 0,1-2,0 масс. %, например, бензиловый спирт или хлорэтон или фенол.

Композиция дополнительно содержит витамин  $B_{12}$  - цианкобаламин или гидроксикобаламин, в количестве от 0,001 до 0,1 масс. %.

35 Композиция дополнительно содержит витамин Е - токоферол ацетат или  $\alpha$ -токоферол в количестве от 0,1 до 5,0 масс. % совместно с солюбилизатором, например, ПЭГ-660-12-гидроксистеарат в количестве от 5,0 до 25 масс. %.

В композицию может быть добавлен никотинамид или никотиновая кислота в количестве от 0,1 до 10 масс. %.

40 Таблица 1. Зависимость деградации витаминов, на примере фолиевой кислоты, в коммерческих препаратах ЖД от концентрации свободных ионов  $Fe^{3+}$  при экспозиции 30, 60, 180 и 360 суток и температуре 20-25°C. Начальная концентрация фолиевой кислоты – 5мг/мл\*.

Наименование/ производитель комплекса ЖД	Концентрация свободных ионов Fe <sup>3+</sup> , мг/мл**	Остаточная концентрация фолиевой кислоты (мг/мл)*** при экспозиции, сут.				
		0	30	60	180	360
5 Monofer 1000/ Pharmacosmos	Исходная/3,10	5,31	4,63	2,12	0,10	0,00
	УФ-очистка I/1,10	5,40	4,37	3,02	2,14	1,75
	УФ-очистка II/0,77	5,40	4,97	4,42	4,04	3,95
CosmoFer/Pharmacosmos	Исходная/2,18	5,14	4,87	2,88	0,09	0,00
	УФ-очистка/0,55	5,05	5,04	4,91	4,57	4,36
Uniferon/Pharmacosmos	Исходная/3,92	4,98	4,05	1,24	0,02	0,00
	УФ-очистка/0,63	5,11	5,00	4,92	4,03	3,18
10 Ursoferran/Serumwerk AG	Исходная/1,84	5,33	5,01	2,55	1,06	0,00
	УФ-очистка/0,41	5,21	5,20	5,20	5,00	4,92

\* - перед добавлением в препарат, фолиевую кислоту нейтрализовали раствором 0,1М NaOH до pH 6,8-7,2.

\*\* - измерение концентрации свободных ионов Fe<sup>3+</sup> проводили по методу, изложенному в «J. Anal. Chem. (1997) 357: 44-49, M.L. Fernandez-de Cordovanius et.al. Solid-phase spectrophotometric microdetermination of iron with ascorbic acid and ferrozine» с изменениями.

\*\*\* - измерение остаточной концентрации фолиевой кислоты проводили по методу, изложенному в EPharm. 6.0 с изменениями.

Данные, приведенные в таблице 1. убедительно показывают уменьшение концентрации фолиевой кислоты при содержании свободных ионов железа больше 0,05%, сходные процессы наблюдаются и при добавлении других витаминов, например, В<sub>12</sub>.

На основании этих данных, нами была разработана лекарственная форма, которая представляет собой стерильный, устойчивый (физико-химически стабильный) раствор комплекса железо с биологически-активными веществами улучшающими ассимиляцию железа – фолиевая кислота (витамин В<sub>9</sub>), цианкобаламин или гидроксикобаламин (витамин В<sub>12</sub>), никотинамид или никотиновая кислота (витамин В<sub>3</sub>) и снижающими токсичность за счет нейтрализации оксидантного действия ионов железа – витамин Е (токоферол ацетат или α-токоферол). В качестве регулятора кислотности (pH) допускается применять натриевую/калиевую щелочь или моноэтаноламин или другие амины, проявляющие щелочные свойства. Данная композиция пригодна для внутривенного или внутримышечного введения.

Фармакологические параметры (токсичность и эффективность при лечении ЖА) некоторых композиций препарата приведены ниже. В качестве объекта для определения эффективности представленных композиций были взяты поросята возрастом от 1 до 10 суток, т.к. известно, что данные животные часто болеют ЖА. За основу были взяты композиции препарата с пониженным и повышенным содержанием комплекса ЖД, а также базовая композиция с фолиевой кислотой.

Таблица 2. Состав лекарственных форм препарата ЖД с витаминами для изучения фармакологических параметров.

Наименование компонента	Варианты лекарственной формы (ЛФ) (содержание компонентов, %)					
	ЛФ I (базовая)	ЛФ II	ЛФ III	ЛФ IV	ЛФ V	Коммерческий препарат ЖД*
Комплекс ЖД (в пересчете на Fe <sup>3+</sup> )	2,0	2,0	2,0	10,0	0,5	10,0
Фолиевая кислота	2,0	0,5	0,5	0,1	4,0	-
Витамин В <sub>12</sub>	-	0,001	0,01	0,0075	0,1	-
Никотинамид	-	-	5	0,1	10	-
Витамин Е	-	0,1	1	2	5	-
Солюбилизатор	-	12	12	15	20	-
NaOH, 1% водн.	До pH 6,0-8,0					-
Консервант	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	0,5 (фенол)
Вода для инъекций	до 100					

\* в качестве коммерческого препарата применяли Урсоферран 100 (фирмы Serum-Werk)

Для изучения эффективности и безопасности препаратов ЛФ I – ЛФ V по сравнению с коммерческим препаратом ЖД сформировали 6 групп поросят по 6 голов в каждой группе. На 3 день жизни каждому поросенку однократно внутримышечно вводили по 1,5 мл одной из лекарственных форм на основе комплекса железо (III)-декстрангептоновой кислоты.

1 группа – препарат ЛФ I; 2 группа – препарат ЛФ II; 3 группа – препарат ЛФ III; 4 группа – препарат ЛФ IV; 5 группа – препарат ЛФ V; 6 группа – контрольная (коммерческий препарат урсоферран 100).

Наибольшие среднесуточные привесы наблюдали в 3 и 4 группах (510г), в 1 и 2 группах привесы варьировали от 300г до 400г, в 5 и контрольной группе привесы составили 280-310г. Токсические реакции у животных в опытных группах не выявлены.

Анализ данных таблицы 3 показывает, что биохимические показатели крови поросят IV и VI групп (коммерческий препарат) при одинаковом содержании ЖД в препарате по 10%, в случае дополнительного добавления в лекарственную форму фолиевой кислоты, витамина В<sub>12</sub> и никотинамида происходит достоверное ( $p \leq 0,05$ ) увеличение в крови поросят количества гемоглобина, гематокрита, среднего содержания гемоглобина в эритроците, средней концентрации гемоглобина в эритроците, железа, ферритина, а также имеется тенденция ( $p \geq 0,05$ ) к увеличению количества эритроцитов и среднего объема эритроцита. Практически такие же показатели у препаратов ЛФ I и ЛФ II. Параметры и количество эритроцитов значительно улучшаются при введении препарата ЛФ III, тогда как биохимические показатели в группе 5 заметно ниже контрольной группы в связи с недостаточным количеством ЖД в препарате ЛФ V.

Таблица 3. Результаты анализа крови и динамики содержания разных форм железа у поросят после введения препаратов ЖД.

Наименование компонента	Варианты лекарственной формы (ЛФ)					
	ЛФ I (базовая)	ЛФ II	ЛФ III	ЛФ IV	ЛФ V	Ком. препарат ЖД (VI)
5 Гематокрит (%) 35-45	38,62 ±1,23	41,19 ±3,18	43,34 ±2,98	44,67 ±2,06	35,72 ±2,74	39,07±1,94
Гемоглобин (г/л) 120-180	129,36 ±10,08	140,32 ±9,02	161,22 ±8,26	157,73 ±11,63	123,18 ±7,42	134,51±8,74
Эритроциты (10 <sup>12</sup> /л) 5,8-8,4	6,24 ±0,46	6,17 ±0,50	7,02 ±0,46	7,10 ±0,42	5,92 ±0,38	6,43±0,34
10 Среднее содержание гемоглобина в эритроците (пг) 27-34	25,32 ±1,08	31,76 ±2,17	33,92 ±2,44	33,16 ±2,36	24,94 ±1,75	27,16±1,88
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (г/л) 280-360	296,92± 24,14	316,82± 19,12	344,56± 17,88	339,82± 23,59	277,41± 20,16	308,62±21,04
15 Средний объем эритроцита (мкм <sup>3</sup> ) 80-100	78,12 ±3,79	88,28 ±4,77	96,18 ±4,52	90,28 ±4,83	79,52 ±3,52	83,04±3,16
Железо (мкмоль/л) 11-35	14,37 ±0,92	20,14 ±1,34	28,17 ±1,52	34,31 ±1,92	12,26 ±0,73	24,45±1,06
ОЖСС (общая железосвязывающая способность сыворотки) (мкмоль/л) 52-70	68,39 ±4,73	61,72 ±4,12	57,88 ±5,02	58,09 ±4,48	71,16 ±5,88	64,17±4,42
20 ЛЖСС (латентная железосвязывающая способность сыворотки) (мкмоль/л) 23-63	56,81 ±5,72	49,78 ±3,74	40,12 ±3,76	37,24 ±3,23	62,74 ±4,92	50,20±4,93
Ферритин (мкг/мл) 20 - 200	42,54 ±3,66	70,08 ±5,40	96,23 ±5,34	105,49 ±7,17	37,09 ±3,02	48,42±4,14
25 Трансферрин (г/л) 2-3,65	3,71 ±0,29	2,92 ±0,18	2,18 ±0,15	2,23 ±0,18	3,58 ±0,21	3,62±0,32
Коэффициент насыщения трансферрина железом (%) 20-50	24,11 ±2,33	33,52 ±2,28	38,42 ±2,16	35,22 ±1,98	21,83 ±1,62	27,92±2,69

30 Необходимо отметить, что более выгодна с экономической точки зрения ЛФШ, т.к. в ней меньше ЖД, что делает ее более дешевой.

Далее в настоящем изобретении приводится технология приготовления композиций и наиболее существенные примеры составов лекарственных форм (ЛФ).

Технология приготовления композиций, следующая:

35 В подходящую стеклянную емкость помещают рассчитанное количество воды для инъекций, добавляют навеску фолиевой кислоты и титруют 10%-ным раствором натриевой щелочи до рН 6,0-8,0 при постоянном перемешивании. После получения раствора фолиевой кислоты добавляют навески остальных компонентов и смесь витамина Е с солюбилизатором при постоянном перемешивании. Полученный раствор фильтруют через фильтр с размером пор 0,22 мкм и расфасовывают в стерильные флаконы. Предварительно проводят ультрафильтрацию раствора комплекса ЖД через 40 фильтр с отсечкой по молекулярной массе от 1000 до 2000 дальтон, что снижает содержание свободных ионов железа до величины 0,05 и менее процентов. При смешении компонентов непосредственно перед применением ультрафильтрация необязательна.

45 Таблица 4. Базовый состав лекарственной формы препарата и оптимальное количество других компонентов.

Наименование компонента	Количества компонентов, %	
	Базовая ЛФ	Оптимальная ЛФ
Комплекс ЖД УФ-очистка (в пересчете на $Fe^{3+}$ )	2,0	2,0
Витамин В <sub>9</sub> (Фолиевая кислота)	2,0	0,5
Витамин В <sub>12</sub> (цианкобала- мин/гидроксикобаламин)	-	0,01
Витамин В <sub>3</sub> (Никотина- мид/никотиновая кислота)	-	2,0
Витамин Е (токоферол ацетат/ $\alpha$ - токоферол)	-	1,0
Солубилизатор (ПЭГ-660-12- гидроксистеарат)	-	12,0
Натрия гидроокись, 1% раствор	4,0-5,0	2,0-3,0
Консервант (Бензиловый спирт/хлорэтон/фенол)	0,5-1,0	0,5-1,0
Вода для инъекций	До 100	До 100

В таблице 5. Приведены примеры обосновывающие пределы физико-химической стабильности составов ЛФ препарата. Во всех композициях, за исключением композиции № 3, был использован комплекс железа (III)-декстрангептоновая кислота.

Таблица 5. Примеры композиций (лекарственных форм) заявляемого препарата.

Наименование компонентов	Пример № Содержание компонентов, %								
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
Комплекс ЖД УФ- очистка (в пересчете на $Fe^{3+}$ )	2,0	2,0	2,0 ЖМ*	20,0	20,0	0,5	0,5	10,0	10,0
Фолиевая кислота или фолацин	4,0	4,0	4,0	0,1	0,1	4,0	4,0	2,0	2,0
Цианкобаламин	0,01	-	0,01	0,001	-	0,1	-	0,01	-
Гидроксикобаламин	-	0,01	-	-	0,001	-	0,1	-	0,01
Никотинамид	5,0	-	5,0	0,1	-	10,0	-	3,0	-
Никотиновая к-та	-	5,0	-	-	0,1	-	10,0	-	3,0
Токоферол ацетат	3,0	-	3,0	0,1	-	5,0	-	2,0	-
$\alpha$ -Токоферол	-	3,0	-	-	0,1	-	5,0	-	2,0
Регулятор pH	1-2	2-4	1-2	0,5-1	0,5-1	2-4	4-6	2-3	3-4
ПЭГ-660-12- гидроксистеарат (солютол)	16,0	18,0	19,0	5,0	5,0	25,0	25,0	14,0	15,0
Фенол	-	-	-	-	-	-	-	0,5	0,5
Хлорэтон	-	-	-	-	-	0,5	0,5	-	-
Бензиловый спирт	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	-	-	-	-
Вода для инъекций	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100

\* ЖМ - железо(III) – олигоизомальтозид;

Композиции I и II. Примеры, с максимальным содержанием фолиевой кислоты (фолацина) и разными вариантами других витаминов. ЛФ на основе этих действующих веществ не отличаются по физико-химической стабильности и фармакологическим свойствам от оптимальной ЛФ.

Композиция III. Комплекс ЖД заменен на железо(III) - олигоизомальтозид. Данная

замена приводит к более быстрой деградации витаминов в связи с высокой константой диссоциации железа из комплекса по сравнению с комплексом ЖД. Тем не менее, стабильность витаминов сохраняется достаточно длительное время при температуре +4°C.

5 Композиции IV и V. Примеры с максимальным содержанием комплекса ЖД. При этом, содержание остальных биоактивных веществ находится на минимальном уровне в связи с нестабильностью коллоидного раствора ЖД. Дальнейшее повышение концентрации железа приводит к расслоению раствора и деградации витаминов.

10 Композиции VI и VII. Примеры с минимальным содержанием комплекса ЖД. В данных составах наилучшим консервантом является хлорэтон. Для улучшения ассимиляции железа добавлены максимальные количества витаминов и, хотя, этот состав обладает лечебным действием, дальнейшее понижение содержания железа недопустимо, т.к. резко снижаются фармакологические параметры ЛФ.

15 Композиции, VIII и IX. Примеры со средним содержанием ЖД и витаминов с фенолом в качестве консерванта. Физико-химическая стабильность и фармакологические свойства данных ЛФ по основным параметрам совпадают с оптимальной ЛФ.

#### (57) Формула изобретения

1. Готовая к применению инъекционная композиция для профилактики и лечения  
20 железодефицитной анемии, содержащая комплекс железа (III) с декстраном в качестве активнорействующего вещества и растворитель, отличающаяся тем, что композиция дополнительно содержит фолиевую кислоту, регулятор pH до pH 6,0-8,0, в качестве комплекса железа (III) с декстраном выбраны железо (III) – декстрангептоновая кислота или железо (III) - олигоизомальтозид, при следующем содержании компонентов, масс. %:

- 25
- комплекс железа (III) с декстраном – 0,5-20,0;
  - фолиевая кислота – 0,1-4,0;
  - регулятор pH – 0,5-6;
  - растворитель – остальное,

при этом комплекс железа (III) – декстран выбран с содержанием свободных ионов  
30 железа меньше или равным 0,05%.

2. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что она дополнительно содержит витамин В<sub>12</sub> - цианкобаламин или гидроксикобаламин, в количестве от 0,001 до 0,1 масс. %.

3. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что она дополнительно содержит витамин Е - токоферол ацетат или α-токоферол в количестве от 0,1 до 5,0 масс. % совместно с  
35 солюбилизатором, например, ПЭГ-660-12-гидроксистеарат в количестве от 5,0 до 25 масс. %.

4. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что она дополнительно содержит никотинамид или никотиновую кислоту в количестве от 0,1 до 10 масс. %.

40 5. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что она дополнительно содержит консервант в количестве 0,1-2,0 масс. %.

6. Композиция по п. 5, отличающаяся тем, что в качестве консерванта выбран бензиловый спирт или хлорэтон или фенол.

7. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что в качестве растворителя выбрана вода или органический растворитель, преимущественно пропиленгликоль или их смесь.

45