



УКРАЇНА

(19) UA (11) 40656 (13) C2

(51) 7 A61K33/26, A61K31/01,
A61P7/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) ЗАСІБ "ФЕРРОФОЛ" ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЇ АНЕМІЇ

(21) 97031194

(22) 18.03.1997

(24) 15.08.2001

(46) 15.08.2001, Бюл. № 7, 2001 р.

(72) Казарінов Микола Олександрович, Попова Ніна Олексіївна, Толмачова Неоніла Вікторівна, Павлова Ганна Пилипівна, Рибаченко Анатолій Іванович, Губін Анатолій Дмитрович, Бобкова Людмила Миколаївна, Васильченко Євгенія Олексіївна, Суховецька Людмила Федорівна, Шоно Ніна Андріївна, Георгієвський Віктор Петрович, Діхтярьов Сергій Іванович, Тимченко Микола Михайлович, Мдгварелі Вадим Анатолійович, Мирошніков Володимир Олександрович

(73) ДЕРЖАВНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

(56) Машковский М.Д. //Лекарственные средства. - М.: Медицина, 1993. - Ч. II. - С. 148.

(57) Средство для лечения железодефицитной анемии, включающее железа закисного сульфат, кислоту аскорбиновую и вспомогательные вещества, **отличающееся** тем, что дополнительно содержит кислоту фолиевую, а в качестве вспомогательных веществ - молочный сахар, крахмал, кислоту стеариновую и воду очищенную при следующем соотношении компонентов, мас. %:

Железа закисного сульфат	35,60-39,40
Кислота аскорбиновая	23,10-26,90
Кислота фолиевая	0,10-0,15
Молочный сахар	11,50-13,50
Крахмал	13,00-15,00
Кислота стеариновая	0,70-1,00
Вода очищенная	остальное.

Изобретение относится к медицине и химико-фармацевтической промышленности, а именно к созданию и производству лекарственных средств, используемых в терапии железодефицитной анемии.

Известно противоанемическое средство "Тардиферон" в виде драже, содержащее в качестве действующего вещества 0,257 г железа закисного сульфата (около 80 мг элементарного железа) и вспомогательные вещества [1].

Известно противоанемическое средство "Феррокаль" в виде таблеток, содержащее в качестве действующих веществ 0,2 г железа закисного сульфата, 0,1 г кальция фруктозодифосфата, 0,02 г церебролецитина [2].

Известно противоанемическое средство "Феромед" в виде капсул, содержащее в качестве активных ингредиентов железа закисного сульфат и фолиевую кислоту [3].

Наиболее близким к заявляемому является противоанемическое средство "Ферроплекс" в виде драже белого цвета, содержащее 0,05 г железа закисного сульфата и 0,03 г аскорбиновой кислоты, а также вспомогательные вещества. Препарат предназначен для лечения железодефицитной анемии различной этиологии [4].

К причинам, препятствующим в прототипе и аналогах получению технического результата, достигаемого в заявляемом изобретении, следует отнести то, что качественный состав и количественное соотношение компонентов этих лекарственных средств не позволяют достичь высокого уровня биодоступности железа и хорошего противоанемического действия с одновременным сокращением сроков лечения и снижением частоты нежелательных побочных эффектов, обеспечиваемых заявляемым средством.

В основу изобретения поставлена задача создания лекарственного средства для лечения железодефицитной анемии путем качественного и количественного подбора компонентов, которые бы обеспечили более высокое специфическое действие при одновременном снижении дозы активно действующих веществ, приводящее к сокращению сроков лечения и снижению побочных отрицательных эффектов.

Поставленная задача решается тем, что средство для лечения железодефицитной анемии (ЖДА), включающее железа закисного сульфат, кислоту аскорбиновую и вспомогательные вещества, в соответствии с изобретением дополнительно содержит кислоту фолиевую, а в ка-

честве вспомогательных веществ - молочный сахар, крахмал, кислоту стеариновую и воду очищенную при следующем соотношении компонентов, мас. %:

Железа закисного сульфат	35,60-39,40
Кислота аскорбиновая	23,10-26,90
Кислота фолиевая	0,10 - 0,15
Молочный сахар	11,50 - 13,50
Крахмал	13,00 - 15,00
Кислота стеариновая	0,70 - 1,00
Вода очищенная	Остальное

Технический результат, получаемый при осуществлении изобретения, выражается в повышении специфической активности лекарственного средства, снижении частоты побочных отрицательных эффектов, сокращении сроков лечения.

Приводим конкретные примеры осуществления изобретения.

Для получения заявляемого лекарственного средства приготавливают 5 составов, содержащих следующие компоненты: железа закисного сульфат, кислоту аскорбиновую, кислоту фолиевую, молочный сахар, крахмал, кислоту стеариновую и воду очищенную, которые отличаются друг от друга количественным содержанием ингредиентов (минимальный, оптимальный, максимальный и два предельных значения).

Пример 1.

Для получения заявляемого средства приготавливают состав, содержащий следующее соотношение компонентов, мас. %:

Железа закисного сульфат	35,60
Кислота аскорбиновая	23,10
Кислота фолиевая	0,10
Молочный сахар	11,50
Крахмал	13,00
Кислота стеариновая	0,70
Вода очищенная	Остальное

К высушенному железу закисного сульфату прибавляют смешанные с молочным сахаром и крахмалом картофельный фолиевую и аскорбиновую кислоты, перемешивают. Смесь увлажняют крахмальным клейстером, сушат до определенной влажности. Приготовленный состав опудривают смесью кислоты стеариновой и крахмала картофельного, после чего проводят сухое гранулирование и таблетуют ядра средней массой 0,4 г.

Пример 2.

Для получения заявляемого лекарственного средства приготавливают следующий состав, мас. %:

Железа закисного сульфат	37,50
Кислота аскорбиновая	25,00
Кислота фолиевая	0,12
Молочный сахар	12,50
Крахмал	14,00
Кислота стеариновая	0,85
Вода очищенная	Остальное

Заявляемое лекарственное средство получают аналогично примеру 1.

Пример 3.

Для получения заявляемого лекарственного средства приготавливают следующий состав, мас. %:

Железа закисного сульфат	39,40
Кислота аскорбиновая	26,90
Кислота фолиевая	0,15
Молочный сахар	13,50
Крахмал	15,00
Кислота стеариновая	1,00
Вода очищенная	Остальное
Заявляемое лекарственное средство	получают аналогично примеру 1.

получают аналогично примеру 1.

При приготовлении лекарственного средства с недостаточным количеством вспомогательных веществ (менее, чем в примере 1) получают таблетки с повышенной распадаемостью.

При изготовлении лекарственного средства с большим содержанием вспомогательных веществ, чем в примере 3, получают таблетки со сниженной прочностью и малой распадаемостью. Следовательно, предельные количества крахмала, кислоты стеариновой и воды очищенной, использованные при приготовлении данной лекарственной формы, не позволяют получить лекарственное средство, соответствующее требованиям, предъявляемым к лекарственной форме "Таблетки" по структурно-механическим и др. характеристикам.

Разработку состава заявляемого средства осуществляли, исходя из имеющихся в литературе данных по изучению зависимости частоты побочных эффектов от дозы железа в препарате, влияния различных веществ на биодоступность железа, а также результатов собственных исследований, характеризующих влияние некоторых биологически активных компонентов на его усвояемость.

Как известно, нарушения функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)* минимальны, если суточное количество элементарного железа не превышает 180 мг. Для повышения биодоступности препаратов железа и уменьшения побочных эффектов в их состав включают вещества, способствующие всасыванию железа в ЖКТ и активирующие его внутриклеточный метаболизм. Такими свойствами обладают некоторые углеводы, витамины, органические кислоты и аминокислоты. Наиболее часто применяется аскорбиновая кислота, которая не только способствует всасыванию железа в ЖКТ и участвует в его внутриклеточном обмене, но и необходима для коррекции ряда биохимических нарушений, возникающих при ЖДА. Однако, значительное усиление абсорбции железа наблюдали при применении аскорбиновой кислоты в разовой дозе от 200 мг и выше на 30-50 мг элементарного железа. В то же время установлено, что ее длительное применение в суточных дозах, превышающих 500-700 мг, приводит к серьезным функциональным и биохимическим нарушениям в организме. Поэтому, в состав таких препаратов необходимо дополнительное включение компонентов, усиливающих действие аскорбиновой кислоты. Одним из таких веществ является фолиевая кислота, которая оказывает влияние на скорость утилизации железа гемопоэтическими тканями, а также необходима для синтеза нуклеи-

новых кислот и нормального образования клеток крови, включая процессы их созревания.

При выборе оптимального состава заявляемого средства было изучено влияние различных доз аскорбиновой кислоты (50, 100, 150 и 200 мг на 48 мг элементарного железа), а также сочетанного применения аскорбиновой и фолиевой кислот на скорость всасывания железа в ЖКТ и интенсивность поглощения его гемопозитическими тканями. При этом основное действующее вещество (железа закисного сульфат) применяли в дозе 150 мг (около 48 мг элементарного железа) в одной таблетке исходя из того, что при применении препаратов, содержащих железа закисного сульфат в дозах 50 и 100 мг (около 16 и 32 мг элементарного железа) в одной таблетке, для достижения выраженного про-

тивоанемического эффекта необходимо назначать 2-3 таблетки на прием 3 раза в день, что создает определенные неудобства для пациентов. Применение же препаратов, содержащих 200 мг железа закисного сульфата (около 64 мг элементарного железа) в одной таблетке, может вызывать достаточно сильные диспептические побочные эффекты в результате высоких локальных концентраций ферроионов на слизистой ЖКТ. К тому же, увеличение дозы железа закисного сульфата от 150 мг до 200 мг не приводит к усилению терапевтического эффекта.

Исходя из указанного (см. табл.1), были приготовлены 5 составов, 4 из которых отличались друг от друга соотношением железа закисного сульфата и аскорбиновой кислоты, а 5-й - дополнительным включением фолиевой кислоты.

Таблица 1

Влияние различных доз аскорбиновой кислоты и сочетанного применения аскорбиновой и фолиевой кислот на биодоступность железа

Состав лекарственного средства	Исходная концентрация железа, мкмоль/л	Концентрация железа через 2 ч, мкмоль/л	Повышение концентрации железа, %	Концентрация железа через 5 ч, мкмоль/л	Поглощение железа тканями, %
Железа закисного сульфат	12,0±1,01	31,8±1,2	165,0	25,7±0,94	19,2
Железа закисного сульфат + 50 мг аскорбиновой кислоты	11,4±0,85	31,2±1,6	174,20	24,9±0,87	20,2
Железа закисного сульфат + 100 мг аскорбиновой кислоты	11,7±0,91	37,3±1,09	218,7	22,9±0,76	38,6
Железа закисного сульфат+ 150 мг аскорбиновой кислоты	11,5±0,76	41,1±1,5	257,2	16,4±0,82	60,1
Железа закисного сульфат + 200 мг аскорбиновой кислоты	12,2±0,84	43,8±1,1	266,9	12,1±0,80	70,1
Железа закисного сульфат + 100 мг аскорбиновой + 0,5 мг фолиевой кислот	11,8±0,93	40,9±1,1	246,6	12,6±0,72	69,1

Усвояемость железа из указанных составов оценивали по динамике изменения его концентрации в сыворотке крови анемизированных животных. Определение концентрации железа проводили через 2 ч после введения лекарственного средства (быстрая фаза резорбции, во время которой всасывается около 80% железа) и через 5 ч, исходя из того, что скорость сни-

жения концентрации железа в сыворотке является одним из показателей поглощения его гемопозитическими тканями, поскольку выделение железа из организма лимитировано и является пассивным процессом.

Полученные в результате проведенных исследований данные (табл. 1), свидетельствуют, что применение аскорбиновой кислоты в

минимальной дозе (50 мг) практически не влияет на усвояемость железа; применение в дозе 100 мг оказывает незначительное влияние; применение в дозах 150 и 200 мг оказывает выраженное и практически одинаковое влияние на скорость всасывания железа (увеличивает в 1,5-1,6 раза по сравнению с применением одного железа закисного сульфата) и несколько отличается по интенсивности поглощения его гемопозитическими тканями (на 10% больше при применении аскорбиновой кислоты в дозе 200 мг). Сочетанное применение 100 мг аскорбиновой и 0,5 мг фолиевой кислот приводило к такой же скорости всасывания железа, как применение 150 мг аскорбиновой кислоты и скорости поглощения его тканями - как применение 200 мг аскорбиновой кислоты.

Таким образом, подобранное соотношение биологически активных компонентов (150 мг железа закисного сульфата, 100 мг аскорбиновой и 0,5 мг фолиевой кислот) обеспечивает высокую биодоступность железа, что позволяет применять препарат в достаточно низких дозах и, тем самым, предотвращать развитие диспептических и других побочных эффектов. Кроме того, при введении в состав препарата фолиевой кислоты доза аскорбиновой кислоты снижается до величины, в которой она не оказывает отрицательного влияния на организм человека.

Получаемое средство было испытано в лабораторных и клинических условиях.

Противоанемическую активность заявляемого средства изучали в сравнении с прототипом ("Ферроплексом") и аналогом ("Феррокалем") на модели постгеморрагической (железодефицитной) анемии у крыс, адекватно моделирующей железодефицитное состояние. О фармакотерапевтическом действии препаратов делали заключение по скорости восстановления содержа-

ния гемоглобина, числа эритроцитов и ретикулоцитов, концентрации железа в сыворотке и общей железосвязывающей способности сыворотки крови у анемизированных животных. Указанные показатели определяли у интактных животных, на высоте развития анемии, а также в период регрессии патологического процесса. Результаты, полученные при сравнительном изучении эффективности препаратов, приведены в табл. 2, из которой видно, что по скорости восстановления содержания гемоглобина и числа эритроцитов лечебное действие заявляемого средства примерно соответствует эффекту прототипа и значительно превосходит эффект аналога (в 1,4 и 1,7 раза соответственно), а по скорости нормализации концентрации железа и общей железосвязывающей способности сыворотки крови значительно превосходит эффект и прототипа, и аналога. Так, указанные показатели восстанавливались до уровня нормы под влиянием заявляемого средства через 25 дн от начала его применения, под влиянием прототипа - через 35 дн, а под влиянием аналога даже к концу срока наблюдения эти показатели оставались ниже исходного уровня. Следует отметить, что от скорости нормализации концентрации сывороточного железа и общей железосвязывающей способности сыворотки крови зависит длительность лечения ЖДА, так как только при восстановлении запасов железа в организме исчезают симптомы тканевой гипоксии.

Из указанной таблицы также видно, что снижение числа ретикулоцитов относительно состояния анемии у животных, леченных заявляемым средством, происходило медленнее, чем у животных, получавших прототип (в 1,3 раза) и аналог (в 1,55 раза), что свидетельствует о более выраженном стимулирующем действии заявляемого средства на костномозговое кроветворение.

Таблица 2

Противоанемическая активность заявляемого средства, прототипа и аналога

Условия опыта Лек. средство	Исходный уровень	Состояние анемии	Восстановительный период, дни				
			10	20	25	30	35
1	2	3	4	5	6	7	8
Гемоглобин, г/л							
Заявляемое средство (Феррофол)	142,1±6,0	60,7±2,3	91,2±4,0	138,4±5,3	141,5±4,7	146,7±5,0	152,2±6,1
Прототип (Ферроплекс)	140,8±8,2	61,4±1,9	88,7±3,1	133,7±7,0	137,1±5,2	140,4±4,4	145,5±5,7
Аналог (Феррокаль)	141,3±5,7	60,1±2,7	74,3±2,8	97,2±5,8	106,6±4,5	118,3±5,0	130,0±6,2
Контроль (нелеченные животные)	139,8±4,6	62,0±2,2	68,1±5,5	86,0±3,1	90,7±4,4	94,2±4,7	97,5±5,3

1	2	3	4	5	6	7	8
Эритроциты, млн/мкл							
Заявляемое средство (Феррофол)	4,24±0,12	2,29±0,26	3,16±0,19	4,31±0,25	4,37±0,17	4,40±0,22	4,56±0,20
Прототип (Ферроплекс)	4,19±0,32	2,35±0,22	3,03±0,27	4,22±0,16	4,30±0,19	4,37±0,25	4,51±0,23
Аналог (Феррокаль)	4,27±0,19	2,23±0,19	2,69±0,30	3,37±0,22	3,53±0,21	3,70±0,17	4,01±0,21
Контроль (нелеченные животные)	4,32±0,25	2,36±0,13	2,53±0,17	2,60±0,14	2,70±0,20	2,88±0,16	3,01±0,18
Ретикулоциты, %							
Заявляемое средство (Феррофол)	2,97±0,22	30,70±1,01	14,21±0,76	4,90±0,30	3,20±0,27	3,03±0,29	3,00±0,22
Прототип (Ферроплекс)	2,86±0,20	31,10±0,98	11,82±1,03	3,50±0,27	2,91±0,30	2,88±0,24	2,90±0,31
Аналог (Феррокаль)	2,94±0,26	32,00±1,11	9,20±0,89	3,04±0,32	2,96±0,33	2,91±0,19	2,89±0,23
Контроль (нелеченные животные)	3,02±0,17	31,60±1,20	7,80±0,67	2,96±0,43	2,93±0,24	2,90±0,31	2,92±0,37
Концентрация железа, мкмоль/л							
Заявляемое средство (Феррофол)	27,0±0,75	16,1 ±0,86	19,4±1,03	23,9±0,97	26,8±0,70	27,4±0,84	28,7±1,1
Прототип (Ферроплекс)	26,7±1,02	16,3±1,14	17,1±1,20	20,1±0,78	22,3±0,90	23,6±0,82	26,8±1,05
Аналог (Феррокаль)	27,2±1,10	16,8±0,94	17,3±1,0	19,6±0,90	21,2±0,77	22,7±0,96	23,2±0,87
Контроль (нелеченные животные)	27,3±0,89	16,0±1,05	16,5±0,98	17,3±0,69	17,8±0,74	18,5±1,06	19,4±0,91
Общая железосвязывающая способность, мкмоль/л							
Заявляемое средство (Феррофол)	36,7±1,13	61,3±1,50	56,6±1,20	46,4±1,44	37,1±0,82	36,9±1,02	37,0±0,97
Прототип (Ферроплекс)	37,3±0,89	60,8±1,62	58,7±1,33	50,1±1,71	44,5±1,1	41,7±0,87	38,1±1,2
Аналог (Феррокаль)	37,0±1,04	61,6±1,74	60,0±1,16	57,3±1,20	51,5±0,9	48,2±1,74	44,9±1,05
Контроль (нелеченные животные)	37,1±1,20	60,5±2,05	60,2±1,50	58,1±1,10	54,2±1,03	53,0±1,51	51,5±1,34

Подводя итог сравнительного изучения фармакологической активности заявляемого средства, прототипа и аналога в условиях экспериментальной патологии, можно сделать вывод, что заявляемое средство обладает значительным лечебным действием. Указанное свойство выражается в ускорении регрессии патологического процесса, т.е. в сокращении сроков лечения по сравнению с известными препаратами (в 1,3-1,7 раза).

По результатам клинических испытаний заявляемый препарат в 1996 г. (протокол № 1 от 2 февраля 1996 г.) разрешен к медицинскому применению и промышленному выпуску как эффективное средство при лечении ЖДА различной этиологии. Обобщенные результаты клинического применения заявляемого средства и прототипа у больных постгеморрагической ЖДА приведены в табл. 3.

Таблица 3

Динамика восстановления гематологических показателей у больных пост-геморрагической ЖДА под влиянием заявляемого средства и прототипа

Сроки исследования	Гематологические показатели					
	Заявляемое средство			Прототип ("Ферроплекс")		
	Гемоглобин, г/л	Эритроциты, млн/мкл	Железо, мкмоль/л	Гемоглобин, г/л	Эритроциты, млн/мкл	Железо, мкмоль/л
До лечения	98,1±2,1	3,5±0,5	9,05±0,5	94,8±2,4	3,51±0,5	9,2±0,2
7-е сут	102,4±1,6	3,8±0,5	14,1±0,3	100,0±2,0	3,72±0,51	11,1±1,1
15-е сут	116,2±1,8	3,9±0,4	17,4±0,3	113,3±1,6	3,8±0,65	14,7±0,3

Как видно из указанной таблицы, заявляемое средство по сравнению с: прототипом оказывает более эффективное терапевтическое действие, что проявляется в ускоренной нормализации концентрации сывороточного железа, а следовательно, и в сокращении продолжительности лечения больных. Указанный показатель достигал нижнего уровня нормы (14,0 мкмоль/л)

у больных, леченных заявляемым средством, в 2 раза быстрее, чем у больных, получавших прототип.

В табл. 4 и 5 приведены данные, характеризующие влияние заявляемого средства и аналога на скорость восстановления гематологических и клинических показателей у больных с постинфекционной ЖДА.

Таблица 4

Влияние заявляемого средства и аналога на гематологические показатели у больных с постинфекционной ЖДА

Период обследования	Препарат, сут.доза действующего вещества	Гематологические показатели		
		Гемоглобин, г/л	Эритроциты, млн/мкл	Железо, мкмоль/л
До лечения	"Феррофол" (450 мг железа закис.сульфат.)	96,8±2,2	3,75±0,62	9,1±0,40
14-е сут		108,4±2,02	3,72±0,80	12,2±0,44
28-е сут		122,0±2,40	3,90±0,84	18,4±0,28
До лечения	"Феррокаль" 1200 мг железа закис. сульфат)	95,6±2,60	3,60±0,40	9,4±0,10
14-е сут		105,2±1,90	3,78±0,44	10,0±1,20
28-е сут		111,3±1,80	3,80±0,60	11,7±0,30

Таблица 5

Нормализация клинических показателей у больных с постинфекционной ЖДА под влиянием заявляемого средства и аналога

Показатели	Период нормализации, дни	
	Заявляемое средство	Аналог ("Феррокаль")
Слабость	12,0	20,0
Головокружение	8,0	15,0
Одышка при нагрузке	9,0	12,0
Сердцебиение	8,0	11,0
Бледность кожи	13,0	21,0

Из указанных таблиц видно, что заявляемое средство, даже при его применении в дозе в 2,7 раза меньшей (в пересчете на железа закисного сульфат), чем доза аналога, оказывает более выражен-

ное терапевтическое действие. Так, под его влиянием значительно быстрее происходит восстановление содержания гемоглобина и концентрации железа в сыворотке крови (табл. 4). Последний по-

казатель восстанавливался в 2 раза интенсивнее, чем под влиянием аналога. Также быстрее (в 1,3-1,7 раза) нормализовались у больных клинические показатели течения патологии (табл. 5).

Кроме того, как показали клинические исследования, заявляемое средство, в отличие от известных лекарственных средств, не оказывает побочных эффектов.

Следует отметить, что результаты клинического изучения заявляемого средства, прототипа ("Ферроплекса") и аналога ("Феррокала") полностью подтверждают, а в некоторых случаях и превосходят данные, полученные в условиях эксперимента.

Обобщая результаты проведенных исследований можно заключить, что заявляемое средство обладает по сравнению с прототипом и аналогом несомненными преимуществами: подобранное соотношение биологически активных компо-

нентов обеспечивает его высокую биодоступность, что приводит к быстрому насыщению организма железом, а, следовательно, и к сокращению сроков лечения больных. Кроме того, указанные свойства позволяют применять препарат в достаточно низких дозах и, тем самым, предотвращать развитие диспептических побочных эффектов, характерных для железосодержащих препаратов.

Литература

1. Машковский М.Д. //Лекарственные средства. – М.: Медицина, 1993. - Ч. II. - С. 149.
2. Машковский М.Д. //Лекарственные средства. - М.: Медицина, 1993. - Ч. II. - С. 148.
3. Справочник ВИДАЛЬ. Лекарственные препараты в России. - Астра Фарм Сервис, 1995. - С. 925.
4. Машковский М.Д. //Лекарственные средства. - М.: Медицина, 1993. - Ч. II. - С. 148.

Тираж 50 экз.

Відкрите акціонерне товариство «Патент»
Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101
(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03
