



УКРАЇНА

(19) UA (11) 79452 (13) C2

(51) МПК (2006)

C08B 30/00

A61K 31/715

A61K 33/26

A61K 47/48

A61K 9/08

A61P 7/06 (2007.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАЛІЗО-ДЕКСТРИНОВІ СПОЛУКИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АНЕМІЇ, ПОВ'ЯЗАНОЇ З ДЕФІЦИТОМ ЗАЛІЗА

1

(21) 20041008114
(22) 08.04.2003
(24) 25.06.2007
(86) РСТ/DK03/00228, 08.04.2003
(31) RA 2002 00512
(32) 09.04.2002
(33) DK
(46) 25.06.2007, Бюл. № 9, 2007 р.
(72) Андреасен Ганс Берг, DK, Крістенсен Ларс, DK
(73) ФАРМАКОСМОС ХОЛДІНГ А/С, DK
(56) US 6 291 440 B1, 18.09.2001
GB 1 076 219 A, 19.07.1967
US 4 189 474 A, 19.02.1980
(57) 1. Залізо-декстринова сполука, яка складається з гідрогенізованого декстрину у стійкому зв'язку з оксидгидроксидом заліза, яка **відрізняється** тим, що вищезгаданий гідрогенізований декстрин має середньозважену молекулярну масу (Mw), яка не перевищує 3000 Дальтонів, та середньочисельну молекулярну масу не менше 400 Дальтонів, причому 10 % фракція вищезгаданого гідрогенізованого декстрину, що має найвищу молекулярну масу, має середньозважену молекулярну масу, меншу за 4500 Дальтонів, 90 % декстринів мають молекулярну масу, меншу за 3000 Дальтонів, і 10 % фракція вищезгаданого гідрогенізованого декстрину, що має найнижчу молекулярну масу, має середньозважену молекулярну масу 340 Дальтонів або більше.
2. Залізо-декстринова сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що вищезгаданий декстрин має Mw приблизно 1000 Дальтонів.
3. Залізо-декстринова сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що вона є порошком, який має вміст заліза у межах 10-45 % (маса/маса).
4. Водний розчин залізо-декстринової сполуки за п. 1, який **відрізняється** тим, що вміст заліза становить 1-30 % (маса/об'єм).
5. Водний розчин залізо-декстринової сполуки за п. 4, який **відрізняється** тим, що вміст заліза становить 5-25 % (маса/об'єм).

2

6. Спосіб одержання залізо-декстринової сполуки за п. 1, який включає етапи гідролізу крохмалю або декстрину для зниження його молекулярної маси доти, доки гідролізований крохмаль або декстрин не перестає утворювати сильно забарвлені комплекси з йодом, гідрогенізації утвореного в результаті гідролізованого декстрину для перетворення функціональних альдегідних груп на спиртові групи, фракціонування гідрогенізованої гідролізованої суміші за розміром таким чином, щоб очищена фракція мала середньозважену молекулярну масу, яка не перевищує 3000 Дальтонів, та середньочисельну молекулярну масу, яка дорівнює або перевищує 400 Дальтонів, причому 10 % фракція вищезгаданого гідрогенізованого декстрину, яка має найвищу молекулярну масу, має середньозважену молекулярну масу, меншу за 4500 Дальтонів, 90 % декстринів мають молекулярну масу, меншу за 3000 Дальтонів, і 10 % фракція вищезгаданого гідрогенізованого декстрину, яка має найнижчу молекулярну масу, має середньозважену молекулярну масу 340 Дальтонів або більше, комбінування утвореного в результаті фракціонування гідрогенізованого декстрину як водного розчину з принаймні однією розчинною у воді сіллю заліза, додавання основи до утвореного в результаті водного розчину для доведення рівня рН розчину до показника, вищого за 7,0, для утворення гідроксиду заліза, і нагрівання утвореного в результаті основного розчину для перетворення гідроксиду заліза на оксидгидроксид заліза у зв'язку з вищезгаданим декстрином.

7. Спосіб за п. 6, який **відрізняється** тим, що фракціонування на третьому етапі здійснюють, застосовуючи мембранні процеси.

8. Спосіб за п. 6 або 7, який **відрізняється** тим, що на п'ятому етапі одержаний у результаті розчин доводять до рівня рН більше 8,5, застосовуючи вищезгадану основу, і тим, що на шостому етапі здійснюють нагрівання при температурі понад 85°C, доки розчин не перетворюється на чорний або темно-бурий колоїдний розчин, який потім

(13) C2

(11) 79452

(19) UA

фільтрують крізь 0,45 мкм мембрану, після чого додають стабілізатор і, необов'язково, розчин ви-сушують для одержання стійкого порошку.

9. Спосіб за п. 8, який **відрізняється** тим, що стабілізатором є сіль органічної гідроксикислоти.

10. Спосіб за п. 9, який **відрізняється** тим, що стабілізатором є сіль цитрату.

11. Спосіб за будь-яким з пп. з 6 по 7, який **відрізняється** тим, що вищезгадану гідрогенізацію на другому етапі здійснюють, застосовуючи борогідрид натрію у водному розчині.

12. Спосіб за будь-яким з пп. з 6 по 11, який **відрізняється** тим, що принаймні одна розчинна у воді сіль заліза є хлоридом заліза.

13. Фармацевтична композиція для лікування або профілактики анемії, пов'язаної з дефіцитом заліза у тварини або людини, яка включає фармацевтично ефективну кількість залізо-декстринової сполуки за п. 1, яка **відрізняється** тим, що цю терапевтичну композицію приготують для парентерального або перорального введення.

14. Фармацевтична композиція за п. 13, яка **відрізняється** тим, що цю композицію рецептують як таблетки, капсули, пасту, гранули, розчин, суміш або рідину для ін'єкцій.

15. Фармацевтична композиція за п. 13, яка **відрізняється** тим, що ця композиція є водним розчином для парентерального введення, який має вміст заліза до 20 % (маса/об'єм).

16. Фармацевтична композиція за п. 15, яка **відрізняється** тим, що композиція призначається для введення людині і включає 1-20 % заліза.

17. Фармацевтична композиція за п. 16, яка **відрізняється** тим, що композиція включає 2-10 % заліза.

18. Фармацевтична композиція за п. 17, яка **відрізняється** тим, що композиція включає 2, 5 або 10 % заліза.

19. Фармацевтична композиція за п. 13, яка **відрізняється** тим, що композиція призначається для введення тварині і включає 1-30 % заліза.

20. Фармацевтична композиція за п. 19, яка **відрізняється** тим, що композиція включає 10-20 % заліза.

21. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 13-20, яка **відрізняється** тим, що також включає один або кілька поживних або фармацевтично корисних речовин.

22. Фармацевтична композиція за п. 21, яка **відрізняється** тим, що поживні або фармацевтично корисні речовини вибирають з-поміж вітамінів, міді, кобальту, цинку або селену.

23. Фармацевтична композиція за п. 21, яка **відрізняється** тим, що нерозчинні у воді вітаміни емульгують, застосовуючи емульгатор.

24. Спосіб одержання фармацевтичної композиції за п. 13, який включає розчинення або диспергування залізо-декстринової сполуки в рідині на водній основі.

25. Спосіб за п. 24, який **відрізняється** тим, що одержаний у результаті розчин або дисперсію стерилізують шляхом фільтрації, а потім розливають у попередньо стерилізовані ампули або флакони.

26. Спосіб за п. 24, який **відрізняється** тим, що одержаний у результаті розчин або дисперсію розливають в ампули або флакони з наступним автоклавуванням заповнених ампул або флаконів.

Винахід стосується нових залізо-декстринових сполук та способу їх одержання. Крім того, винахід стосується застосування декстрину заліза для виробництва фармацевтичних композицій для лікування анемії, пов'язаної з дефіцитом заліза у людей або свійської худоби.

Пов'язана з дефіцитом заліза анемія описується як один із найпоширеніших, а можливо й як поширеніший, патологічний стан, який трапляється серед людей в усьому світі. У сучасному свинарстві та розведенні інших свійських тварин пов'язана з дефіцитом заліза анемія також є проблемою, якщо не вжити відповідних профілактичних заходів.

Хоча пов'язану з дефіцитом заліза анемію часто можна попередити або вилікувати шляхом перорального введення залізовмісних композицій, у багатьох випадках перевагу віддають застосуванню композицій заліза для парентерального введення з метою уникнення коливань біоакумуляції, які трапляються при пероральному введенні, та забезпечення ефективного введення.

Отже, залізовмісні композиції для парентерального застосування, тобто підшкірного, внутрі-

шньом'язового або внутрішньовенного введення, протягом багатьох років використовуються практикуючими ветеринарами або лікарями.

Хоча для парентеральних ін'єкцій проти пов'язаної з дефіцитом заліза анемії як компоненти композицій застосовуються або пропонуються різні залізовмісні речовини, найбільш поширеними з прийнятних у наш час композицій є ті, що включають комбінований продукт оксигідроксиду заліза (або гідроксид заліза) у поєднанні з декстраном. Декстран є полімерним вуглеводом, який виробляється мікроорганізмами *Leuconostoc mesenteroides*.

І хоча декстран у багатьох відношеннях є прийнятною сполукою, він має той недолік, що метаболізується в людському організмі лише до певної межі. Крім того, декстран може викликати анафілактичні реакції при парентеральному введенні.

Залізовмісна композиція для парентеральної ін'єкції має напевно задовольняти кільком вимогам, включаючи швидку доступність заліза для синтезу гемоглобіну, відсутність місцевих або загальних побічних ефектів та стійкість при зберіганні, яка забезпечує достатній термін зберігання при

навколишній температурі.

Часто може виникати потреба у пероральному введенні композиції заліза, оскільки цей шлях є найзручнішим для реципієнтів. Частим недоліком, який трапляється після перорального введення композицій заліза, є порушене засвоєння. Композиції заліза з належними характеристиками мають контролювано забезпечувати організм залізом через шлунково-кишковий тракт для забезпечення асиміляції достатньої кількості заліза через епітелій кишечника і не повинні мати негативного впливу на травлення як таке.

[U GB 1,076,219] описано спосіб виробництва комплексу для профілактики або лікування анемії, пов'язаної з дефіцитом заліза, який містить залізо, декстрин або декстран низької молекулярної маси та сорбіт.

[U US 4,927,756] описано процедуру одержання залізо-декстранової сполуки, у якій молекулярна маса декстранів становить 2000-4000. Вказується також, що декстран та сахариди, які мають молекулярну масу нижче 1000 Да, розкладаються в умовах реакції, призводячи до утворення токсичних продуктів.

[U WO 9900160] описано декстрини заліза, які складаються з декстранів, що мають середньозважену молекулярну масу від 700 до 1400 та середньочисельну молекулярну масу від 400 до 1400 Дальтонів у стійкому зв'язку з оксигідроксидом заліза. Описані залізо-декстранові комплекси забезпечують зниження кількості випадків анафілактичних побічних ефектів.

Відомими є й інші композиції заліза для лікування анемії, пов'язаної з дефіцитом заліза, такі як залізо-сахарозні та залізо-глюконатні сполуки. Ці сполуки не так міцно зв'язують залізо, внаслідок чого концентрація вільних іонів Fe^{3+} зростає, що збільшує токсичність сполук заліза при парентеральному введенні і може призвести до порушень травлення при пероральному введенні.

Було описано, що серед представників народів банту випадки пов'язаної з дефіцитом заліза анемії трапляються дуже рідко, і навпаки, часто трапляються випадки перевантаженості залізом. Залізо надходить, головним чином, з їжею внаслідок споживання традиційної каші з зерен із залізних горщиків. Навіть за відсутності прямих доказів можна припустити, що залізо стає розчинним у кислотному середовищі шлунка, змішується з цукрами з гідролізованого харчового крохмалю, а потім надходить до тонкої кишки, де пережована їжа, багата на цукор та залізо, нейтралізується для утворення розчинних вуглеводних комплексів заліза. Ці розчинні залізо-цукрові комплекси легко переносяться й адсорбуються кишковим трактом без ознак блокування слизової оболонки. [Spiro and Saltman. Polynuclear complexes of iron and their biological implications: Structure and bonding pp.116-156].

Незважаючи на вищезгаданий прогрес у виробництві продуктів заліза, існує потреба у забезпеченні сполуки заліза, яка могла б застосовуватися для одержання композицій для лікування або профілактики анемії, пов'язаної з дефіцитом заліза, причому ця сполука заліза не повинна створювати проблем, традиційно характерних для дек-

странів.

Мета даного винаходу полягає в забезпеченні нових композицій заліза для лікування анемії, пов'язаної з дефіцитом заліза, які відповідають усім з нижчезазначених вимог:

- висока доступність заліза для адсорбції у кишечнику без викликання проблем з травленням при пероральному введенні;
- забезпечення залізом у формі, яка легко адсорбується в кишечнику;
- висока доступність заліза без ризику токсичності, викликаній високою місцевою концентрацією Fe^{3+} при парентеральному введенні;
- відсутність зв'язку з анафілактичною реакцією;
- вміст великої кількості заліза;
- здатність до утворення стійких розчинів вищезгаданої композиції заліза, які містять велику кількість заліза і відповідають основним вимогам для фармацевтичних композицій, тобто можуть бути стерилізовані, в оптимальному варіанті - шляхом автоклавовання, і є стійкими під час зберігання протягом тривалого періоду за навколишніх температур.

Авторами несподівано було виявлено, що всім вищезазначеним вимогам відповідають залізо-декстринові сполуки згідно з винаходом.

Згідно з даним винаходом забезпечується залізо(III)-декстринова сполука.

Декстринову сполуку одержують шляхом гідролізу крохмалю. Декстрини є сахаридами, які складаються з глюкозних ділянок, зв'язаних переважно α -1,4-глюкозидними зв'язками.

Декстрини зазвичай одержують шляхом деполімеризації крохмалю, застосовуючи відомі засоби деполімеризації, такі як кислоти, основи або ферменти. Залежно від походження, крохмаль також містить кілька α -1,6-глюкозидних зв'язків, розташованих у місцях відгалуження поліглюкозного ланцюга. Таким чином, декстрини також можуть містити подібну низьку фракцію α -1,6-глюкозидних зв'язків. Шляхом регулювання умов деполімеризації крохмалю можна сприяти розриванню α -1,4-глюкозидних зв'язків або α -1,6-глюкозидних зв'язків таким чином, щоб співвідношення між цими типами зв'язків було різним між утвореним крохмалем та одержаними декстринами.

Однією з характерних властивостей крохмалю та декстрину є їхні гелеутворювальні властивості. На відміну від декстранів, крохмаль та вищі декстрини утворюють гель навіть у помірних концентраціях, що утруднює роботу з ними.

Гелеутворювальні властивості крохмалю та декстринів можуть бути знижені шляхом зменшення молекулярної маси шляхом гідролізу, однак, гідроліз не повинен бути широким, оскільки відомо, що цукри та малі декстрини можуть викликати проблеми з токсичністю при поєднанні з залізом в асоціативному комплексі.

В оптимальному варіанті крохмаль гідролізують, доки він не перестає утворювати сильно забарвлені комплекси з йодом. Розчини крохмалю, гідролізовані до такої межі, включають велику кількість декстрину в потрібному діапазоні розміру молекул і мають в'язкість, достатньо низьку для того, щоб дозволяти працювати з розчинами легко

і точно.

Згідно з винаходом, зниження молекулярної маси крохмалю в оптимальному варіанті здійснюють як кислотний гідроліз із застосуванням сильної мінеральної кислоти, такої як сірчана кислота, фосфорна кислота або соляна кислота. Соляна кислота є оптимальною кислотою для гідролізу крохмалю.

Крім того, авторами було зроблено висновок про необхідність очищення декстринів до звуження розкиду молекулярної маси для одержання більш рівномірних залізо-декстринових комплексів.

Отже, важливою особливістю винаходу є те, що декстрин гідролізується до відповідної низької молекулярної маси і фракціонується до вужчого діапазону молекулярної маси з виключенням декстринів високої молекулярної маси та низькомолекулярних сахаридів.

Середньозважена молекулярна маса (M_w) декстринів, які мають комбінуватися з залізом згідно з винаходом, повинна бути нижчою за 3000 Дальтонів, середньочисельна молекулярна маса (M_n) повинна бути вищою за 400 Дальтонів.

Оскільки молекулярна маса декстину повинна мати вузькі межі розбіжностей, ще однією важливою особливістю винаходу є те, що 10% фракція декстринів, яка має найвищу молекулярну масу, має середню молекулярну масу, меншу за 4500 Дальтонів, а 90% декстринів мають молекулярну масу, меншу за 3000 Дальтонів. Важливо також, що 10% фракція, що має найнижчу молекулярну масу, має середньозважену молекулярну масу 340 Дальтонів або більше.

В оптимальному варіанті втілення 10% фракція декстринів, які мають найвищу молекулярну масу, має середню молекулярну масу, меншу за 4000 Да, 90% декстринів, що мають молекулярну масу, меншу за 3000 Дальтонів, і 10% фракція, що має найнижчу молекулярну масу, мають середньозважену молекулярну масу 800 Дальтонів або більше.

Авторами несподівано було виявлено, що така фракція декстину має достатньо низьку в'язкість, яка дозволяє легко й надійно працювати з розчинами декстину, і така фракція декстину забезпечує асоціативні комплекси з залізом з дуже рівномірними розмірами.

Фракціонування, в принципі, може бути здійснене з застосуванням відомих процедур фракціонування олігосахаридів, придатних для фракціонування зі звуженням діапазону молекулярних мас. До таких процедур належать хроматографічне очищення, способи іонної хроматографії та очищення з застосуванням технології мембранного відокремлення, причому перевагу віддають очищенню мембранними способами. Особливу перевагу віддають мембранному процесові з застосуванням мембрани з виключенням у діапазоні 340-800 Дальтонів для видалення сахаридів низької молекулярної маси.

На відміну від фракціонування з застосуванням мембранних процесів, традиційно застосовувана технологія фракціонування на основі осадження є неприйнятним способом фракціонування для даного винаходу, можливо, через те, що отримана фракція декстину не є достатньо вузь-

кою. Таким чином, одержані залізо-декстринові сполуки, одержані з застосуванням фракціонування декстину шляхом традиційного осадження, не мають вигідних властивостей залізо-декстринових сполук згідно з даним винаходом.

Перед комбінуванням із залізом усувають відновлювальну здатність декстринів. Це може здійснюватися шляхом гідрогенізації кінцевих альдегідних груп декстринів до спиртів. Це відновлення здійснюють, застосовуючи загальновідомі процедури. Перевагу віддають гідрогенізації з застосуванням борогідриду натрію.

Після гідрогенізації відновлювальна здатність декстринів має бути меншою за 3,0%, як визначають, застосовуючи спосіб окиснення міді.

Очищений і гідрогенізований декстрин як водний розчин комбінують з принаймні однією розчинною у воді сіллю заліза; до утвореного в результаті розчину додають основу для утворення гідроксиду заліза й одержану в результаті суміш нагрівають для перетворення гідроксиду заліза на оксигідроксид заліза як сполуку, асоційовану з декстрином.

Оптимальним прикладом розчинної у воді солі заліза є хлорид заліза.

Оптимальний варіант втілення процесу включає такі етапи:

(i) приготування водного розчину, який включає очищений гідрогенізований декстрин та принаймні одну розчинну у воді сіль заліза;

(ii) доведення рН вищезгаданого водного розчину до показника вище 7 шляхом додавання основи;

(iii) нагрівання суміші до температури вище 85°C, доки вона не перетворюється на чорний або темно-бурий колоїдний розчин, який фільтрують крізь фільтр 0,45 мкм; і

(iv) подальше очищення та стабілізацію з застосуванням фільтрації, нагрівання та мембранних процесів і додавання одного або кількох стабілізаторів та, необов'язково, висушування розчину для одержання потрібної залізо-декстринової сполуки у вигляді стійкого порошку.

У ще кращому варіанті рН водного розчину на етапі (ii) доводять до показника вище 8,5 шляхом додавання основи.

Стабілізацію в оптимальному варіанті здійснюють шляхом додавання солі органічної гідроксикислоти, в оптимальному варіанті - цитрату.

В одному оптимальному аспекті винахід стосується залізо-декстринової сполуки, яка є розчинним у воді порошком, що включає до 50% (маса/маса) заліза. В оптимальному варіанті вміст заліза у порошок становить 10-50% (маса/маса), краще - 20-45% (маса/маса), ще краще - 30-42% (маса/маса).

Таким чином, даний винахід стосується залізо-декстринових сполук, які мають максимально низьку частоту небажаних побічних ефектів і є достатньо стійкими, також під час стерилізації та зберігання як водних розчинів, причому така залізо-декстринова сполука може застосовуватися як компонент у фармацевтичній композиції для профілактики або лікування дефіциту заліза у тварин або людей шляхом парентерального або перорального введення, і така залізо-декстринова сполу-

ка характеризуються тим, що включає гідрогенізований декстрин, який має середньозважену молекулярну масу (M_w), меншу за 3000 Дальтонів, в оптимальному варіанті - приблизно 1000 Дальтонів, середньочисельну молекулярну масу (M_n), яка дорівнює або перевищує 400 Дальтонів, у стійкому зв'язку з оксигідроксидом заліза.

В альтернативному варіанті операцію висушування пропускають і рідину для ін'єкцій одержують із очищеного розчину без його проміжного висушування.

У ще одному оптимальному варіанті втілення гідрогенізацію декстрину здійснюють за допомогою борогідриду натрію у водному розчині.

Авторами несподівано було виявлено, що залізо-декстринова сполука згідно з винаходом має значні переваги порівняно з уже відомими залізо-декстриновими сполуками.

По-перше, застосовуючи спосіб згідно з винаходом, можна одержати декстрин заліза, що має дуже високий вміст заліза, розрахований як співвідношення між залізом та залізо-декстриновим комплексом у цілому.

По-друге, залізо-декстринові сполуки згідно з винаходом є високорозчинними у воді, що дозволяє одержувати водні розчини декстринів заліза згідно з винаходом, які містять дуже велику кількість заліза. Ці розчини є стійкими і не розпадаються при зберіганні, наприклад, шляхом гелеутворення та осадження.

Крім того, розчин залізо-декстринових сполук згідно з винаходом може бути стерилізований шляхом автоклавування без суттєвих фізичних змін розчинів. Таким чином, розчини можуть бути автоклавовані без будь-яких суттєвих змін молекулярної маси комплексів або в'язкості розчину.

Отже, залізо-декстринові сполуки згідно з винаходом забезпечують можливість одержання фармацевтичних композицій, які містять дуже велику кількість заліза на одиницю маси і відповідають усім вимогам для фармацевтичних композицій, таким як придатність для автоклавування та стійкість протягом тривалого періоду при навколишній температурі.

Наприклад, згідно з винаходом, можуть бути одержані рідини для ін'єкцій, які містять 20% заліза. Така рідина для ін'єкцій, яка містить велику кількість заліза, має ту перевагу, що для ін'єкції суб'єктові, якого піддають лікуванню, вимагається менша кількість цієї рідини, що є вигідним як для суб'єкта, якого піддають лікуванню, так і для особи, яка здійснює лікування.

Таким чином, в іншому аспекті винахід забезпечує водні розчини, які містять залізо-декстринову сполуку згідно з винаходом, і в яких вміст заліза становить до 35%. В оптимальному варіанті вміст заліза становить 1-35%, краще - 5-35%, ще краще - 5-30%, найкраще - 10-25%. Водні розчини, які містять 1, 2, 5, 10, 20, 25 або 30% заліза, також охоплюються оптимальними варіантами втілення винаходу.

Водні розчини приготують, застосовуючи будь-які визнані способи консервації, такі як автоклавування, фільтрація крізь 0,2-0,5-мікронний фільтр у стерильних умовах або додавання консерванту. Як приклад консерванту можна навести

0,5% фенол.

Автоклавування є оптимальним способом консервації водних розчинів згідно з винаходом. Особливу перевагу віддають автоклавуванню при температурі 121-135°C протягом періоду 5-40 хвилин. Якщо рН водних розчинів є нижчим за 7,5, перевагу віддають автоклавуванню розчину протягом періоду, який не перевищує 40 хвилин.

У ще одному оптимальному варіанті втілення вищезгадані водні розчини є фармацевтичними композиціями.

Термін "фармацевтичні композиції" в даному описі слід розглядати в широкому розумінні, і він охоплює композиції для лікування або профілактики анемії, пов'язаної з дефіцитом заліза, у людей або тварин, таких як свійські тварини.

Фармацевтичні композиції, які включають залізо-декстринові сполуки згідно з винаходом, одержують, застосовуючи процедури, загальновідомі серед спеціалістів.

В одному варіанті втілення рідини для ін'єкцій приготують шляхом забезпечення водного розчину декстрину заліза згідно з винаходом, розведення, якщо потрібно, у відповідному розчиннику, регулювання рН, стерилізації шляхом фільтрації та розливання в попередньо стерилізовані ампули або флакони.

В іншому варіанті втілення рідини для ін'єкцій приготують шляхом забезпечення водного розчину декстрину заліза згідно з винаходом, розведення, якщо потрібно, у відповідному розчиннику, регулювання рН, розливання в попередньо стерилізовані ампули або флакони з наступною стерилізацією шляхом автоклавування заповнених ампул або флаконів.

Один оптимальний варіант втілення винаходу забезпечує призначену для введення людині рідину для ін'єкцій, яка включає 1-20% заліза на одиницю маси рідини для ін'єкцій.

Інший оптимальний варіант втілення винаходу забезпечує призначену для введення тварині рідину для ін'єкцій, яка включає 10-30% заліза на одиницю маси рідини для ін'єкцій.

Композиції для перорального застосування одержують, застосовуючи процедури, загальновідомі серед спеціалістів. Прикладами композицій для перорального застосування є таблетки, капсули, сиропи, пасти та суміші.

Фармацевтичні композиції, які включають залізо-декстринову сполуку згідно з винаходом, рецептують з додатковими поживними або фармацевтично корисними речовинами, такими як вітаміни, в оптимальному варіанті - розчинні у воді вітаміни, поживні мікроелементи, такі як метали, наприклад, кобальт, мідь, цинк або селен, або антибіотики, такі як тилозин. Вітаміни, нерозчинні у воді, навіть можуть бути емульговані у водний розчин, який містить залізо-декстринову сполуку згідно з винаходом через застосування відповідного емульгатора.

Спеціаліст у даній галузі оцінить ту перевагу, що, на відміну від декстранів, декстрини не викликають анафілактичних проблем. Завдяки цьому навіть у випадках, коли видалення молекул високої молекулярної маси є менш ефективним, ніж передбачалося, ризик викликання негативних реа-

кцій у реципієнтів зводиться до мінімуму, оскільки декстрини всіх молекулярних мас є безпечними і не шкідливими до викликання анафілактичних реакцій.

Несподівано було виявлено, що декстрини заліза згідно з винаходом можуть зв'язувати таку саму або більшу кількість заліза на одиницю маси вуглеводу і є більш розчинними порівняно з декстринами заліза існуючого рівня техніки. Декстрини також містять групи первинних спиртів, розташовані у 6-й позиції цукрових груп, у яких протони первинних спиртових груп можуть бути видалені в основних умовах. Якщо не прив'язуватися до якоїсь теорії, можна припустити, що саме зв'язувальними властивостями вищезгаданих груп первинних спиртів зумовлюється те, що декстрини зв'язуються з залізом не так, як декстриани.

Порівняно з відомими залізо-декстриновими сполуками залізо-декстринові сполуки згідно з винаходом є більш розчинними і мають меншу схильність до гелеутворення під час виробництва та зберігання.

Якщо залізо-декстринову сполуку згідно з винаходом вводити перорально у фармацевтично ефективній дозі, достатня акумуляція заліза для асиміляції у кишечнику забезпечується без будь-якого негативного впливу на травлення.

Далі винахід пояснюється на необмежувальних прикладах.

Приклади

Приклад 1

Гідроліз та гідрогенізація декстрину

Гелеутворювальний декстрин, який має $M_w > 3000$, гідролізували при pH 1,5 і температурі 95°C. Реакцію контролювали, забираючи зразки й аналізуючи їх хроматографічним шляхом, застосовуючи гель-проникну хроматографію.

Коли молекулярна маса декстринів досягала потрібного значення, тобто середньозважена молекулярна маса ставала меншою за 3000Да, гідроліз припиняли шляхом охолодження та нейтралізації.

Шляхом гідролізу утворюють низькомолекулярні декстрини та глюкозу.

Охолоджений і нейтралізований розчин декстрину піддавали мембранному очищенню, застосовуючи мембрану з виключенням 340-800Да, для видалення глюкози та малих декстринів, утворених під час гідролізу, після чого визначали вміст декстринів, застосовуючи рефрактометр, а відновлювальні цукри визначали, застосовуючи окиснення міді.

Відновлювальну здатність (RC) знижували шляхом обробки борогідридом натрію. Після обробки борогідридом натрію відновлювальна здатність була меншою за 3,0%.

Після цього розчин нейтралізували до pH < 7,0, а потім деіонізували. Середню молекулярну масу та розкид молекулярної маси визначали хроматографічно, застосовуючи як стандарт декстриани.

Приклад 2

Одержання залізо-декстринової сполуки

А кг розчину декстрину, одержаного, як описано вище, змішували з В кг $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ у водному розчині. До перемішуваної суміші додавали С кг Na_2CO_3 як насичений водний розчин, а потім рівень pH піднімали до 10,0, застосовуючи концентрований водний розчин NaOH (27% (маса/об'єм)) (приблизно 25л).

Отриману таким чином суміш нагрівали до температури вище 85°C, доки вона не перетворювалася на чорний або темно-бурий колоїдний розчин, який можна було профільтрувати крізь 0,45мкм фільтр, а потім охолодити. Після охолодження рівень pH розчину доводили до 5,8, застосовуючи концентровану соляну кислоту (приблизно 2-5л). Розчин очищали, застосовуючи мембранні процеси, доки вміст хлориду в розчині не ставав меншим за 0,15% за розрахунками на основі розчину, що містив 5% (маса/об'єм) заліза.

Якщо вміст хлориду в розчині був менший за потрібний, додавали хлорид натрію, рівень pH доводили до 5,6, застосовуючи соляну кислоту або гідроксид натрію, і розчин фільтрували крізь 0,45мкм мембранний фільтр.

І, нарешті, розчин висушували розпиленням для утворення залізо-декстринового порошку.

Значення А, В, С вказано нижче у таблиці.

Приклад 3

Одержання залізо-декстринової цитратної сполуки

А кг розчину декстрину, одержаного за прикладом 1, змішували з В кг $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ у водному розчині. До перемішуваної суміші додавали С кг Na_2CO_3 як насичений водний розчин, а потім рівень pH піднімали до 10,0, застосовуючи концентрований водний розчин NaOH (27% (маса/об'єм)) (приблизно 25л).

Отриману таким чином суміш нагрівали до температури вище 85°C, доки вона не перетворювалася на чорний або темно-бурий колоїдний розчин, який можна було профільтрувати крізь 0,45мкм фільтр, а потім охолодити. Після охолодження рівень pH розчину доводили до 5,8, застосовуючи концентровану соляну кислоту (приблизно 2-5л). Розчин очищали, застосовуючи мембранні процеси, доки вміст хлориду в розчині не ставав меншим за 0,15% за розрахунками на основі розчину, що містив 5% (маса/об'єм) заліза.

Додавали лимонну кислоту в кількості D кг, pH доводили до рівня більше 8,0, застосовуючи гідроксид натрію, і розчин стабілізували, підвищуючи температуру до рівня вище 100°C протягом 60 хвилин.

Після цього рівень pH доводили, застосовуючи соляну кислоту, до 5,6. У разі, якщо вміст хлориду в розчині був меншим за потрібний, його врегулювали, застосовуючи хлорид натрію.

Після цього розчин фільтрували крізь 0,45мкм мембранний фільтр і висушували розпиленням для утворення порошку декстрину заліза.

Таблиця I

Залізо-декстринові сполуки,
одержані згідно з прикладами 1-3

Партія	A, кг	M _w , Да	M _n , Да	RC, %	B, кг	C, кг	D, кг
TS423	207	1500	860	2,8	150	80	0
TS424	207	1500	860	2,8	150	80	3,6
TS425	138	1500	860	2,8	150	80	3,6
TS426	120	2150	910	2,6	150	80	3,6
TS427	120	2150	910	2,6	150	80	0
TS501	105	1544	840	2,6	150	80	3,6

Приклад 4

Аналіз одержаних залізо-декстринових сполук

Залізо-декстринові композиції піддавали аналізу на хімічний склад. Результати представлено нижче у Таблиці II.

Потім вимірювали молекулярну масу утворених комплексів, застосовуючи гель-проникну хроматографію. У розчинах, які включали комплекси, вільного заліза не виявляли.

Таблиця II

Дані аналізу комплексів

Партія	Вміст заліза, %	Вміст декстрину, %	Вимір, пік
TS423	24,7	56,8	465 000
TS424	23,1	50,2	313 000
TS425	28,6	40,0	270 000
TS426	36,9	37,6	282 000
TS427	33,3	37,6	240 000
TS501	35,1	N.A.	284 000

N.A.= не аналізували

Приклад 5

Токсичність випробуваної залізо-декстринової композиції

Композиції, представлені в Таблиці I, які одержували як водний розчин, що містив 2% Fe(III), могли бути піддані автоклавуванню при 120°C без негативного впливу.

Крім того, кінцеві композиції, одержані як водні розчини, можуть бути піддані випробуванню на відхилення токсичності, яке здійснювали відповідно [до USP 24].

Приклад 6

Декстрини заліза, перелічені в Таблиці III, одержували, застосовуючи описану нижче загальну процедуру.

Загальна процедура

А кг розчину декстрину (Партія T02013-1) з відновлювальною здатністю (RC) 1,05%, одержаного за прикладом 1, змішували з В кг FeCl₃·6H₂O у водному розчині. До перемішуваної суміші додавали С_а кг Na₂CO₃ як насичений водний розчин, а потім рівень pH піднімали до 10 шляхом додавання С_б л концентрованого NaOH (27% (маса/об'єм)).

Отриману таким чином суміш нагрівали до те-

мператури вище 85°C, доки вона не перетворювалася на чорний або темно-бурий колоїдний розчин, який можна було профільтрувати крізь 0,45мкм фільтр. Після охолодження рівень pH розчину доводили до приблизно 6,0 (5,0-7,0), застосовуючи концентровану соляну кислоту. Розчин очищали, застосовуючи мембранне відокремлення, доки вміст хлориду в розчині не ставав меншим за 0,15% за розрахунками на основі розчину, що містив 5% (маса/об'єм) заліза.

Додавали лимонну кислоту в кількості D кг, pH доводили до рівня більше 8,0, застосовуючи гідроксид натрію, і розчин стабілізували шляхом підвищення температури до рівня вище 100°C протягом 60 хвилин.

Після цього рівень pH доводили, застосовуючи соляну кислоту, приблизно до 7,5 (6,0-9,0). У разі, якщо вміст хлориду в розчині був меншим за потрібний, його врегульовували, застосовуючи хлорид натрію.

Потім розчин фільтрували крізь 0,45мкм фільтр і висушували розпиленням для утворення порошку декстрину заліза.

Таблиця III

Декстрини заліза, одержані у прикладі 6

Партія	A, кг	M _w , Да	M _n , Да	RC, %	B, кг	C _a , кг	C _b , л	D, кг
TZ122	105	1250	860	1,05	300	173	45	7,2
TZ121	105	1250	860	1,05	250	144	45	6,0
TZ118	105	1250	860	1,05	200	116	25	4,8
TZ120	105	1250	860	1,05	150	87	20	3,6

Подібні декстрини заліза одержували, застосовуючи таку саму кількість інгредієнтів, але без лимонної кислоти (дані не показано)

Приклад 7

Залізо-декстринові композиції з прикладу 6 піддавали аналізу на хімічний склад. Результати вказано нижче у Таблиці IV.

Крім того, молекулярну масу утворених комплексів вимірювали, застосовуючи гель-проникну хроматографію. У розчині, який включав комплекси, вільного заліза не виявляли.

Таблиця IV

Аналітичні дані для порошку декстрину заліза

Партія	Вміст заліза, %	Вміст декстрину, %
TZ122	40,0	23,3
TZ121	38,6	27,2
TZ118	35,8	29,7
TZ120	31,6	38,6

Приклад 8

Залізо-декстринові сполуки, одержані у прикладі 6, застосовували для одержання водних розчинів, які містили 100мг заліза(III)/мл (10%) та 200мг заліза(III)/мл (20%). Розчини аналізували перед та після 20 та 40хв. автоклавування при 121°C. Розчини декстрину заліза після автоклаву-

вання не змінювалися. Результати показано нижче у Таблицях з V по VIII.

Таблиця V

Аналітичні дані для 10% (маса/об'єм) розчину декстрину заліза. Відносна в'язкість, виміряна до, через 20 хвилин та через 40 хвилин автоклавування при 121°C

Партія	До авто-клавування	Через 20 хвилин автоклавування	Через 40 хвилин автоклавування
TZ122	2,42	2,32	2,63
TZ121	2,61	2,38	2,65
TZ118	2,77	2,82	2,70
TZ120	3,51	3,21	3,36

Таблиця VI

Аналітичні дані для 10% розчину декстрину заліза. Виміряний пік молекулярної маси перед автоклавуванням, через 20 хвилин та через 40 хвилин автоклавування.

Партія	Перед авто-клавуванням	20 хвилин авто-клавування	40 хвилин авто-клавування
TZ122	229 000	224 000	234 000
TZ121	206 000	207 000	215 000
TZ118	206 000	209 000	208 000
TZ120	184 000	188 000	191 000

Таблиця VII

Аналітичні дані для 20% розчину декстрину заліза. Відносна в'язкість, виміряна до, через 20 хвилин та через 40 хвилин автоклавування при 121°C.

Партія	Перед авто-клавуванням	20 хвилин авто-клавування	40 хвилин авто-клавування
TZ122	9,62	9,37	10,98
TZ121	10,9	10,7	11,0
TZ118	12,61	13,2	13,2
TZ120	23,3	22,8	22,4

Таблиця VIII

Аналітичні дані для 20% розчину декстрину заліза. Виміряний пік молекулярної маси перед автоклавуванням, через 20 хвилин та через 40 хвилин автоклавування.

Партія	Перед авто-клавуванням	20 хвилин авто-клавування	40 хвилин авто-клавування
TZ122	227 000	229 000	219 000
TZ121	208 000	213 000	239 000
TZ118	206 000	213 000	217 000
TZ120	185 000	194 000	194 000

Крім того, композиції можуть бути піддані випробуванню на відхилення токсичності, яке здійснювали відповідно [до USP 24].