

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **033807**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2019.11.27

(51) Int. Cl. *A61K 31/295* (2006.01)
A61K 31/7004 (2006.01)

(21) Номер заявки
201790673

(22) Дата подачи заявки
2015.07.28

(54) КОМПЛЕКСЫ ГИДРОКСИДА ЖЕЛЕЗА(III) С СИРОПАМИ ИЗ АКТИВИРОВАННОЙ ГЛЮКОЗЫ И СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

(31) **14386023.7**

(56) **US-A1-2008207558**

(32) **2014.09.22**

(33) **EP**

(43) **2017.09.29**

(86) **PCT/EP2015/067216**

(87) **WO 2016/045826 2016.03.31**

(71)(72)(73) Заявитель, изобретатель и патентовладелец:
ЦЕТИ ЮЛИЯ (GR)

(74) Представитель:
**Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)**

(57) Изобретение относится к комплексу гидроксида железа(III) с сиропом из окисленной глюкозы и способу его получения. Указанный способ включает стадии (i) получения водного раствора сиропа из глюкозы с декстрозным эквивалентом (ДЭ), равным не менее 21 и не более 60; (ii) добавления к раствору, полученному на стадии (i), пероксида водорода и катализатора окисления, содержащего ионы брома и йода, поддерживая значение pH и температуру в диапазоне, определенном на стадии (i), охлаждение раствора до температуры, составляющей от 10 до 45°C, выдерживание раствора при этой температуре в течение от 5 мин до 24 ч с получением сиропа из окисленной глюкозы; (iii) превращения указанного сиропа из окисленной глюкозы в комплекс с гидроксидом железа(III) путем добавления раствора FeCl₃ к указанному сиропу и (iv) получения комплекса гидроксида железа(III) с сиропом из окисленной глюкозы, причем полученный комплекс гидроксида железа(III) с сиропом из окисленной глюкозы имеет более двух групп -COOH на молекулу сиропа из окисленной глюкозы. Изобретение также относится к применению настоящего комплекса для лечения дефицита железа у человека и животного и фармацевтической композиции с таким комплексом.

B1**033807****033807****B1**

Настоящее изобретение, в целом, относится к комплексам железа(III) с углеводом и к способам их получения. Продукт, который можно получить способом, предлагаемым в настоящем изобретении, можно безопасно использовать для лечения дефицита железа у населения в целом или животных.

Уровень техники

Комплексы гидроксида железа(III) с углеводом можно получить по реакции подходящих углеводов с раствором солей железа(III) и избытком щелочи.

Известно, что путем нагревания водного раствора декстрина или декстрана с растворимой в воде солью железа(III) и щелочью при значении pH, равном примерно 2,3, образуется видимый комплекс железа, который можно деполимеризовать путем гидролиза с получением молекул необходимого размера, и затем его можно превратить в комплекс железа с декстраном путем обработки избытком щелочи или при необходимости его можно непосредственно подвергнуть обработке щелочью без проведения деполимеризации (см. US 2885393 или US 3076798).

В GB 1076219 описаны содержащие железо препараты для парентерального введения, предназначенные для профилактики или лечения железодефицитной анемии. Описан способ получения комплекса, содержащего железо и обладающий низкой молекулярной массой декстрин или декстран, с использованием сорбита. Неионогенный комплекс железо-углевод образуется из гидроксида железа(III) и комплексобразующего реагента, представляющего собой смесь сорбита (примерно 0,4 моль), глюконовой кислоты (примерно 0,3 моль) и полиглюкозы (примерно 0,3 моль), полиглюкоза содержит декстрин, декстран, гидрированный декстрин или гидрированный декстран и обладает характеристической вязкостью, равной 0,01-0,025 при 25°C, и средней молекулярной массой, равной 500-1200. Гидрированные полиглюкозы в основном не восстанавливаются реагентом Сомогия. Комплекс получают путем обработки 1 моля соединения трехвалентного железа в водном растворе с помощью примерно 2 молей комплексобразующего реагента, обладающего молярным отношением сорбит:глюконовая кислота:полиглюкоза, составляющим примерно 1,15:0,40:0,5, и нагревания смеси в щелочной среде.

В US 2885393 раскрыт комплекс железа с декстраном, полученный путем взаимодействия растворимой в воде соли железа(III) и декстрана, в результате которого образуется указанный комплекс. После образования комплекса его можно выделить путем добавления растворимого в воде органического растворителя, такого как низший спирт, кетон, гликоль, их смесь и т.п. Предпочтительно использовать летучие растворители, такие как низшие алканолы, поскольку это содействует последующему восстановлению. Осадившийся комплекс можно очистить путем проводимых несколько раз растворения в воде и осаждения с помощью спирта и т.п. Кроме того, раствор комплекса можно нагреть для частичного разложения декстрана и затем добавить щелочь для обеспечения сильнощелочной среды. Затем все непрореагировавшее железо захватывается декстраном. Затем раствор можно нейтрализовать и выделить комплекс с декстраном. Затем выделенный комплекс растворяют в воде и получают исходный раствор, из которого можно получить раствор любой необходимой концентрации. В этом случае в качестве солей железа(III) можно использовать любые растворимые в воде соли, такие как хлорид, нитрат, сульфат, ацетат железа(III) и т.п. Конкретный анион не является важным, поскольку он не вступает в реакцию. Подходящие щелочи включают гидроксиды щелочных металлов, гидроксид аммония, тетраметилгидроксид аммония и т.п., а также карбонаты и бикарбонаты этих щелочных металлов, хотя также можно использовать любые растворимые в воде щелочи.

В US 4927756 раскрыт растворимый в воде комплекс декстран-железо, обладающий высоким содержанием железа, который получают по реакции декстрана, обладающего средней молекулярной массой, равной от 2000 до 4000, со свежесажженным гидроксидом железа(III) и при необходимости с последующей очисткой. В частности, раскрыты комплексы декстран-железо, обладающие содержанием железа, составляющим от 27 до 33 мас.%, и средней молярной массой компонента-декстрана, равной от 2000 до 4000.

В US 3076798 раскрыт способ получения содержащего железо препарата для инъекции, который является подходящим для парентерального введения при лечении железодефицитной анемии у людей и животных. Комплекс гидроксид железа(III)-полимальтоза получают путем нагревания смеси растворимого в воде декстрина и водного раствора, содержащего ионы железа(III), и избытка гидроксида щелочного металла или карбоната щелочного металла при температуре, равной от 60 до 100°C.

В US 3908004 раскрыт способ получения содержащей железо композиции для инъекции, предназначенной для лечения железодефицитной анемии. При осуществлении этого способа моносахарид или олигосахарид полимеризуют, полимеризованный продукт нагревают с водным раствором щелочи, и смесь разделяют на две или большее количество фракций, обладающих разной молекулярной массой. Затем выбирают фракцию, содержащую необходимый полисахарид, и вводят в реакцию с растворимым в воде неорганическим соединением железа.

В US 2013/0203698 и WO 2004037865 A1 раскрыты растворимые в воде комплексы железо-углевод, полученные путем окисления мальтодекстринов с использованием, например, гипохлорита.

В EP 1554315 B1 и EP 2287204, относящихся к тому же семейству патентов-аналогов, как и US 2013/0203698 A1, также раскрыт растворимый в воде комплекс железо-углевод, полученный из водного раствора соли железа(III) и водного раствора продукта, полученного путем окисления одного или не-

скольких мальтодекстринов водным раствором гипохлорита в щелочной среде. Если используют один мальтодекстрин, то декстрозный эквивалент мальтодекстрина находится в диапазоне, составляющем от 5 до 20, тогда как, если используют смесь нескольких мальтодекстринов, то декстрозный эквивалент смеси нескольких мальтодекстринов находится в диапазоне, составляющем от 5 до 20, и декстрозный эквивалент каждого отдельного мальтодекстрина, содержащегося в смеси, находится в диапазоне, составляющем от 2 до 40.

В WO 03/087164 раскрыт комплекс железо-декстрин, предназначенный для лечения железодефицитной анемии, содержащий гидрированный декстрин, обладающий среднемассовой молекулярной массой, равной 3000 Да или менее, и среднечисловой молекулярной массой, равной 400 Да или более, прочно связанный с оксигидроксидом железа(III). Кроме того, показано, что молекулярно-массовое распределение декстрина должно быть узким, важной особенностью является то, что 10% фракции декстринов, обладающих наибольшей молекулярной массой, обладают средней молекулярной массой, равной менее 4500 Да, и что 90% декстринов обладают молекулярной массой, равной менее 3000 Да. Кроме того, важно, что 10% фракции, обладающей наименьшей молекулярной массой, обладают средней молекулярной массой, равной 340 Да или более.

В US 4180567 также раскрыто получение многоатомных соединений с использованием борогидрида натрия.

В EP 1858930 раскрыт способ получения комплексов трехвалентного железа с моно-, ди- и полисахаридами, включающий активирование сахара путем окисления бромом, образующимся *in situ* по реакции бромида щелочного или щелочноземельного металла и гипохлорита щелочного металла, образование в растворе комплекса активированного сахара с солью железа(III), растворенной в водном растворе, очистку полученного раствора путем ультрафильтрации и, в заключение, стабилизацию комплекса трехвалентное железо-сахар путем нагревания при температуре, равной от 60 до 100°C, в течение от 1 до 4 ч при значении pH, равном от 9,0 до 11,0.

Окисление сиропов из глюкозы с использованием брома или электролитическое окисление описано в публикации Gallali et al. (starch/stärke 37 (1985) Nr. 2, pages 58-61).

В GB 1322102 раскрыты комплексы железа, полученные с использованием полисахаридов, которые модифицированы путем окисления или разложения в щелочной среде.

В US 5866533 и EP 0755944 A2 описано окисление мальтодекстринов, обладающих декстрозным эквивалентом, равным менее 20.

Хотя известны многие комплексы железа(III) с декстрином, необходимы улучшенные комплексы и способы их получения. В частности, необходимы комплексы, которые являются стабильными и одновременно обладают высоким содержанием железа.

Краткое изложение сущности изобретения

В настоящем изобретении описаны стабильные комплексы гидроксида железа(III) с сиропами из активированной глюкозы и способы их получения.

Способ получения комплексов гидроксида железа(III) с сиропом из активированной глюкозы, указанные комплексы и фармацевтические композиции, содержащие указанные комплексы, предлагаемые в настоящем изобретении, определены в формуле изобретения.

Комплексы, предлагаемые в настоящем изобретении, являются стабильными и обладают неожиданно высокой стабильностью в широком диапазоне значений pH, составляющем от 0 до 14, и не происходит осаждения из 5%-го водного раствора продукта. Поэтому продукты можно использовать для лечения дефицита железа у людей и животных.

Описание чертежей

На фиг. 1 (ИК-ФС (инфракрасный Фурье-спектр) сахара, обладающего ДЭ (ДЭ - декстрозный эквивалент), равным 21), представлен спектр ИК-ФС сиропа из глюкозы, обладающей ДЭ, равным 21.

Описание спектра

Пик (см ⁻¹)	Морфология	Отнесение
3400 - 3200	слабый, уширенный	O-H
2930	слабый, уширенный	C-H
1640 - 1690	слабый	C=O
1010	интенсивный, уширенный	C-O

На фиг. 2 (ИК-ФС окисленного сахара, обладающего ДЭ, равным 21) представлен спектр ИК-ФС сиропа из окисленной глюкозы (способ, предлагаемый в настоящем изобретении)

Описание спектра

Пик (см ⁻¹)	Морфология	Отнесение
3400 - 3200	слабый, уширенный	O-H
2960	слабый, уширенный	C-H
1640 - 1690	средней интенсивности, уширенный	C=O
1010	интенсивный, уширенный	C-O

Различия этих ИК-спектров (сахара, обладающего ДЭ, равным 21, и окисленного сахара, обладающего ДЭ, равным 21) можно легко видеть из интенсивностей пиков, соответствующих карбонильной связи при 1640-1690 см⁻¹. Поэтому ИК-спектроскопия является подходящей методикой для установления

различия между сиропами из окисленной и неокисленной глюкозы.

На фиг. 3 (ИК-ФС окисленного сахара примера 1, описанного в US 2013/0203698) представлен спектр ИК-ФС сахара, окисленного по методике примера 1, описанного в US 2013/0203698.

Описание спектра

Пик (см ⁻¹)	Морфология	Отнесение
3400 - 3200	слабый, уширенный	O-H
2960	слабый, уширенный	C-H
1640 - 1690	средней интенсивности, уширенный	C=O
1010	интенсивный, уширенный	C-O

На фиг. 4 (спектр ¹³C ЯМР (ядерный магнитный резонанс) сахара (ДЭ равен 21) до окисления) представлен спектр ¹³C ЯМР сахара (ДЭ равен 21) до окисления. Как и предполагалось, в области слабого поля, от 160 до 200 ч./млн (карбонильные группы), спектра ¹³C ЯМР исходного сахара не наблюдается химических сдвигов. Спектр представлен для сравнения со спектрами, представленными на фиг. 5 и 6.

На фиг. 5 (спектр ¹³C ЯМР окисленного сахара, обладающего ДЭ, равным 21 (предлагаемого в настоящем изобретении) представлен спектр ¹³C ЯМР окисленного сахара, обладающего ДЭ, равным 21 (предлагаемого в настоящем изобретении)). С помощью спектроскопии ¹³C ЯМР подтверждено окисление сахара (ДЭ равен 21) с использованием окислительного реагента H₂O₂. Для окисленного сахара, полученного способом окисления, предлагаемым в настоящем изобретении, наблюдаются четыре разных химических сдвига, соответствующих карбонильным группам, при 178,8, 177,2, 176,3 и 169,7 ч./млн.

На фиг. 6 (спектр ¹³C ЯМР окисленного сахара, соответствующего примеру 1, US 2013/0203698) представлен спектр ¹³C ЯМР окисленного сахара, соответствующего примеру 1 патента US 2013/0203698. На этом спектре наблюдаются два разных химических сдвига, соответствующих карбонильным группам, при 178,4 и 171,2 ч./млн. Это может представлять собой доказательство того, что окисление с использованием H₂O₂, предлагаемое в настоящем изобретении, является другим, и в качестве продукта, полученного на стадии активации, дает в большей степени окисленный сахар, чем описанный в патенте US 2013/0203698, пример 1 (окислительный реагент NaClO).

Выводы о результатах, полученных с помощью спектроскопии магнитного резонанса ¹³C.

Спектры ¹³C ЯМР (фиг. 5 и 6) подтверждают, что два окисленных сахара (предлагаемые в настоящем изобретении в сравнении с полученным в примере 1 патента US 2013/0203698) отличаются по структуре, на что указывают пики, соответствующие карбонильным группам (168 - 180 ч./млн). Окисленный сахар, предлагаемый в настоящем изобретении, может содержать 4 разные карбонильные группы, что указывает на то, что степень окисления этого сахара выше, чем степень окисления окисленного сахара предшествующего уровня техники, содержащего 2 карбонильные группы.

Спектры ¹³C ЯМР обеспечивают спектроскопическое доказательство того, что все исследованные сахара окислены, и что способы окисления и продукты окисления, предлагаемые в настоящем изобретении, также заметно отличаются от способов окисления и продуктов предшествующего уровня техники.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к способу получения комплексов гидроксида железа(III) с сиропом из активированной глюкозы, предпочтительно включающему стадии:

(i) получения водного раствора сиропа из глюкозы, обладающей декстрозным эквивалентом (ДЭ), равным не менее 21, определенным с помощью гравиметрического анализа, проводимого при температуре, находящейся в диапазоне, составляющем от 25 до 80°C, и при значении pH, находящемся в диапазоне, составляющем от 6 до 13;

(ii) добавления к раствору, полученному на стадии (i), одного или большего количества окислительных реагентов и необязательно каталитического количества катализатора окисления, поддерживая значение pH и температуру в диапазоне, определенном на стадии (i), предоставления раствору возможности охладиться до температуры, находящейся в диапазоне, составляющем от 10 до 45°C, выдерживания раствора при этой температуре в течение от 5 мин до 24 ч с получением таким образом сиропа из активированной глюкозы;

(iii) превращения указанного сиропа из активированной глюкозы в комплекс с гидроксидом железа(III); и

(iv) получения комплекса гидроксида железа(III) с сиропом из активированной глюкозы,

где окислительный обесцвечивающий реагент (реагенты) используют в полном количестве, составляющем 0,0005-0,01 моль/г (сиропа из глюкозы), умноженном на поправочный коэффициент: (декстрозный эквивалент содержащейся в сиропе глюкозы)/21, где комплекс обладает содержанием железа, находящимся в диапазоне, составляющем от 27 до 35 мас.% в пересчете на массу комплекса; и где в полученном комплексе гидроксида железа(III) с сиропом из активированной глюкозы в одной молекуле глюкозы содержится более двух групп -COOH, что указывает на то, что содержащаяся в сиропе глюкоза активирована, и где в сиропе из глюкозы, полученном на стадии (i), в молекуле глюкозы не содержится никаких групп -COOH.

Предпочтительно если водой, которую используют на стадии (i), является очищенная вода, которая удовлетворяет требованиям, приведенным в текущей версии Европейской Фармакопеи на дату подачи

настоящей заявки. После растворения сиропов из глюкозы, предпочтительно проводимого при перемешивании, получают прозрачный раствор. На стадии (i) значение pH раствора находится в диапазоне, составляющем от 6 до 13, например от 8,5 до 11,5, предпочтительно если оно находится в диапазоне, составляющем от 10,5 до 11,0. На стадии (i) регулирование значения pH можно провести путем добавления неорганических оснований, таких как водный раствор гидроксида натрия (например, 40% (мас./мас.)). На стадии (i) температуру раствора устанавливают таким образом, что она находится в диапазоне, составляющем от 25 до 80°C, предпочтительно от 45 до 60°C, более предпочтительно от 48 до 55°C. Высокое содержание железа можно обеспечить при проведении стадии (ii) при более высоком значении pH (см. примеры 1 и 2). Таким образом, предпочтительным диапазоном значений pH является составляющий от 10,5 до 13 или от 10,5 до 11,5.

Необязательный катализатор окисления, такой как NaBr, или смесь катализаторов окисления используют в каталитических количествах, таких как 50 нМ в пересчете на 1 г сиропа из глюкозы.

Предпочтительно если на стадии (ii) окислительный обесцвечивающий реагент медленно добавляют к раствору, полученному на стадии (i), например, постепенно, в течение, например, от 1 до 4 ч. Например, в примере 1, описанном в настоящем изобретении, добавляют 31 г 35% (мас./мас.) водного раствора пероксида водорода при скорости, равной примерно 0,25 мл/мин.

На стадии (ii) содержащуюся в сиропе глюкозу "активируют", что означает, что глюкозу полностью окисляют. Это означает, что в способе, предлагаемом в настоящем изобретении, окисление проводят до более высокой степени, чем в способах предшествующего уровня техники. Во время добавления окислительного обесцвечивающего реагента температуру поддерживают в диапазоне, составляющем от 25 до 80°C, предпочтительно от 45 до 60°C, более предпочтительно от 48 до 55°C.

После добавления полного количества окислительного обесцвечивающего реагента реакционной смеси позволяют реагировать при таких же условиях в течение некоторого времени, например в течение от 5 до 15 мин, и затем ей дают охладиться до температуры, равной 10-45°C, и ее выдерживают при этой температуре в течение промежутка времени, составляющего, например от 5 мин до 24 ч, например, в течение 5 ч, поддерживая значение pH находящимся в диапазоне, составляющем от 6 до 13, например от 8,5 до 11,5, предпочтительно в диапазоне, составляющем от 10,5 до 11,5, например от 10,65 до 10,85.

Стадия (iii) получения сиропа из активированной глюкозы может включать выдерживание раствора при температуре, находящейся в диапазоне, составляющем от 18 до 25°C, в течение промежутка времени, составляющего от 1 до 10 ч, это проводят после охлаждения раствора, проводимого после завершения добавления окислительного обесцвечивающего реагента и до использования указанного сиропа из активированной глюкозы для получения искомого комплекса, например, путем проведения стадий (iii)(a)-(iii)(c), описанных ниже.

Предпочтительно если декстрозный эквивалент (ДЭ) сиропа из активированной глюкозы находится в диапазоне, составляющем от 0,1 до 1,0, предпочтительно равен примерно 0,3, и/или в полученном комплексе гидроксида железа(III) с сиропом из активированной глюкозы в молекуле глюкозы содержится более двух, предпочтительно более трех групп -COOH, это указывает на то, что содержащаяся в сиропе глюкоза активирована.

Предпочтительно если молекулярная масса комплекса, определенная с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии-гельпроникающей хроматографии (ВЭЖХ-ГПХ), находится в диапазоне, составляющем от 50 до 250 или от 100 до 150 кДа.

Предпочтительно если стадия превращения сиропа из активированной глюкозы в комплекс с гидроксидом железа(III) включает стадии: (iii)(a) добавления раствора FeCl₃ к раствору, полученному на стадии (ii), при температуре, находящейся в диапазоне, составляющем от 10 до 30°C; предпочтительно если количество FeCl₃ находится в диапазоне, составляющем от 30 до 120 мас.% в пересчете на количество сиропа из глюкозы; (iii)(b) добавления к реакционной смеси, полученной на стадии (iii)(a), неорганического основания до обеспечения значения pH, находящегося в диапазоне, составляющем от 1,5 до 2,5; и (iii)(c) нагревания реакционной смеси, полученной на стадии (iii)(b), при температуре, находящейся в диапазоне, составляющем от 40 до 60°C.

На стадии (iii)(a) к раствору, полученному на стадии (ii), добавляют водный раствор FeCl₃. Затем на стадии (iii)(b) регулируют значение pH раствора с использованием неорганического основания, такого как Na₂CO₃. На стадии (iii)(c) реакционную смесь нагревают в течение некоторого времени, например, в течение от 30 мин до 1 ч, затем предпочтительно если значение pH медленно доводят до равного 9-12, более предпочтительно до равного 10-11, с использованием неорганических оснований, таких как водный раствор NaOH. После проведения реакции при высокой температуре в течение некоторого времени, предпочтительно при температуре, находящейся в диапазоне, составляющем от 50 до 60°C, например, в течение 1-3 ч, реакционную смесь охлаждают до температуры, находящейся в диапазоне, составляющем от 18 до 25°C, и затем значение pH доводят до находящегося в диапазоне, составляющем от 4 до 7, предпочтительно составляющем 5-6. Затем полученный комплекс можно очистить от солей путем а) ультрафильтрации при пороге молекулярной массы, равном 30 кДа, б) осаждения из этанола (отношение количества раствор:этанол составляет от 2:1 до 1:5). Затем конечный продукт можно выделить, например, высушить, например, с использованием устройства для распылительной сушки.

Предпочтительно если окислительными обесцвечивающими реагентами являются один или большее количество выбранных из группы, включающей пероксид водорода, персульфат аммония, гипохлорит натрия и кальция, перманганат калия и хлорит натрия, наиболее предпочтительно если окислительным обесцвечивающим реагентом является пероксид водорода.

В одном варианте осуществления используют 0,001-0,003 моль/г сиропа из глюкозы. В одном варианте осуществления примерно используют 0,0019 моль/г сиропа из глюкозы и в качестве обесцвечивающего реагента используют пероксид водорода.

Предпочтительно если катализатор окисления содержит ионы брома и йода.

Настоящее изобретение также относится к комплексу гидроксида железа(III) с сиропом из глюкозы, который можно получить или получают способом, предлагаемым в настоящем изобретении.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей комплекс, предлагаемый в настоящем изобретении. Указанный комплекс или фармацевтическую композицию можно применять в качестве лекарственного средства. В частности, указанный комплекс или фармацевтическую композицию можно применять в способе лечения дефицита железа у человека и животного. Лечение может включать парентеральное введение указанного комплекса или фармацевтической композиции.

Декстрины представляют собой углеводы, обладающие низкой молекулярной массой, которые можно получить путем гидролиза крахмала или гликогена. Декстрины представляют собой смеси полимеров, образованных из звеньев D-глюкозы, связанных с помощью α -(1-4)- и α -(1-6)-гликозидных связей.

Декстрины можно получить из крахмала с использованием ферментов, таких как амилазы, как это происходит во время расщепления в организме человека и во время брожения и затиарания, или путем сухой сушки в кислой среде (пиролиз или обжаривание). Во время обжаривания в кислой среде крахмал гидролизует, и обладающие небольшой длиной цепи крахмала частично повторно связываются с α -(1,6)-связями распавшейся молекулы крахмала.

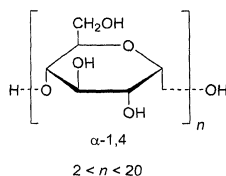
Декстрины представляют собой белые, желтые или коричневые порошкообразные вещества, которые частично или полностью растворимы в воде с образованием оптически активных растворов, обладающих низкой вязкостью. Большинство из них можно обнаружить с использованием раствора йода, происходит окрашивание в красный цвет; различают эритродекстрин (декстрин, который окрашивается в красный цвет) и ахродекстрин (не окрашивается).

Мальтодекстрин содержит звенья D-глюкозы, соединенные в цепи разной длины. Звенья глюкозы в основном связаны α (1 $\rightarrow$ 4)-гликозидными связями. Мальтодекстрин обычно состоит из смеси цепей, в которых количество звеньев глюкозы может меняться от 3 до 17.

Мальтодекстрины классифицируют с помощью ДЭ (декстрозный эквивалент) и они обладают ДЭ, равным от 3 до 20. Чем выше значение ДЭ, тем короче цепи глюкозы, сильнее сладкий вкус, выше растворимость и ниже термостойкость.

Если ДЭ равен больше 20, то в соответствии с кодом ОН (Объединенная номенклатура) Европейского союза мальтодекстрины называют сиропом из глюкозы при ДЭ, равном 10 или менее, в соответствии с кодом номенклатуры CN мальтодекстрины классифицируют как декстрины.

Мальтодекстрин (см. приведенную ниже формулу) и сироп из глюкозы представляют собой полисахарид, который используют в качестве пищевой добавки. Их получают из крахмала путем частичного гидролиза, и они часто представляют собой белые гигроскопичные высушенные распылительной сушкой порошкообразные вещества



Декстрозный эквивалент (ДЭ) является мерой количества восстанавливающих сахаров, содержащихся в продукте-сахаре, в пересчете на их количества в декстрозе (также называемой глюкозой), выраженное в процентах в пересчете на сухое вещество. Например, мальтодекстрин, обладающий значением ДЭ, равным 10, будет обладать восстанавливающей способностью, составляющей 10% от восстанавливающей способности декстрозы (которая обладает значением ДЭ, равным 100). Мальтоза, дисахарид, образованный из двух молекул глюкозы (декстрозы), обладают значением ДЭ, равным 52, с введением поправки на потерю воды при расчете молекулярной массы при объединении двух молекул (180/342). Для полученных из крахмала растворов это является оценкой выраженного в процентах количества восстанавливающих сахаров, содержащихся в конечном продукте-крахмале.

Декстрозный эквивалент (ДЭ) можно определить гравиметрически так, как это описано в US 2013/0203698 A1: В кипящем водном растворе декстрины вводят в реакцию с реактивом Фелинга. Реакцию проводят количественно, т.е. до тех пор пока не прекращается обесцвечивание реактива Фелинга. Осадившийся оксид меди(I) сушат при 105°C до постоянной массы, и проводят гравиметрический ана-

лиз. Содержание глюкозы (декстрозный эквивалент) рассчитывают из полученных результатов, как выраженное в % (мас./мас.) количество сухого декстрина. Например, можно использовать следующие растворы: 25 мл реактива Фелинга I, смешивают с 25 мл реактива Фелинга II; 10 мл водного раствора мальтодекстрина (10% мас./об.) (реактив Фелинга I: 34,6 г сульфата меди(II) растворяют в 500 мл воды; реактив Фелинга II: 173 г тартрата калия-натрия и 50 г гидроксида натрия растворяют в 500 мл воды) (в дополнение к описанной выше методике определения значений ДЭ см. также публикацию "THE UNIFICATION OF REDUCING SUGAR METHOD", L. S. Munson and P.H. Walker, J. Am. Chem. Soc. 28 (6), 663-686 (1906)).

Во всех полимерах глюкозы, от чистого крахмала до сиропа из глюкозы, молекулярная цепь начинается с восстанавливающего сахара, содержащего свободную альдегидную группу. При гидролизе крахмала молекулы становятся короче и содержится большее количество восстанавливающих сахаров.

Таким образом, значение ДЭ описывает степень превращения крахмала в декстрозу, где в контексте настоящего изобретения используют следующие определения: значение для крахмала составляет около 0, значение для глюкозы/декстрозы равно 100%, значение для декстринов составляет от 1 до 13, значение для мальтодекстринов составляет от 3 до 20, сиропы из глюкозы содержат не менее 20% восстанавливающих сахаров, т.е. ДЭ равно 20. В сиропах из глюкозы, использующихся в настоящем изобретении, глюкоза обладает значением ДЭ, равным не менее 21, и максимальное значение ДЭ равно 60.

Значение ДЭ указывает на среднюю степень полимеризации (СП) необработанных, т.е. неокисленных, крахмальных сахаров. Эмпирическое правило для приближенных расчетов является следующим: $ДЭ \times СП = 120$.

Настоящее изобретение относится к продуктам, содержащим гидроксид железа(III) и сиропы из активированной глюкозы. Активирование содержащейся в сиропе глюкозы проводят с использованием окислительных обесцвечивающих реагентов, таких как пероксид водорода, персульфат аммония, перманганат калия и т.п. Основной целью обесцвечивания сиропа из глюкозы является улучшение качества углеводов и облегчение проводимого на последующей стадии получения комплекса с солями железа(III) и улучшение его стабильности. Согласно изобретению неожиданно было установлено, что в отличие от описанных в предшествующем уровне техники способов получения комплексов гидроксида железа(III) с продуктами окисления декстринов с использованием гипохлорита в соответствии с настоящим изобретением можно получить стабильные комплексы путем более продолжительного окисления, что неожиданно обеспечивает получение в большей степени окисленной глюкозы в сиропах из глюкозы и стабильных комплексов с железом, чем полученные в предшествующем уровне техники.

В данной области техники хорошо известно, что химия окисления крахмалов с использованием гипохлорита является сравнительно сложной и в основном включает реакцию атомов углерода, находящихся в положениях 2, 3 и 6 D-глюкопиранозильного звена. Обычно считается, что примерно 25% окислительного реагента расходуется на расщепление связи углерод-углерод, тогда как примерно 75% реагента расходуется на окисление гидроксигрупп.

В контексте настоящего изобретения обнаружено, что активация, проводимая путем обесцвечивания сиропов из глюкозы, дает стабильные комплексы с гидроксидом железа(III).

Неожиданно оказалось, что 5% (мас./мас.) водные растворы этих комплексов обладают стабильностью в широком диапазоне значений pH и при 25°C не происходит осаждения при значениях pH, находящихся в диапазоне, составляющем от 0 до 14.

Примеры

Пример 1.

В стеклянный реактор при непрерывном перемешивании добавляют 168,0 г декстрина, обладающего ДЭ, равным 21, в 268,8 г очищенной воды. Прозрачный раствор нагревают при 50°C и добавляют 840 мг бромида натрия. Значение pH раствора доводят до равного $10,8 \pm 0,1$ путем добавления 40% (мас./мас.) раствора гидроксида натрия. К этому раствору медленно добавляют 31 г 35% (мас./мас.) раствора пероксида водорода ($0,25 \pm 0,02$ мл/мин), и значение pH раствора поддерживают равным 10,65-10,90 путем добавления 40% (мас./мас.) водного раствора гидроксида натрия. Во время добавления пероксида водорода температуру поддерживают равной от 50 до 55°C. После завершения получения сиропа из активированной глюкозы раствор охлаждают до комнатной температуры и выдерживают при этой температуре в течение 5 ч, поддерживая значение pH находящимся в диапазоне 10,65-10,85.

К этому раствору при перемешивании добавляют 296,35 г 36,8% (мас./мас.) раствора $FeCl_3$. К этому раствору медленно добавляют безводный порошкообразный Na_2CO_3 (от 0,35 до 0,4 г/мин) до обеспечения значения pH раствора, равного $2,4 \pm 0,2$. Раствор нагревают до 50°C и выдерживают при этом значении pH и при непрерывном перемешивании в течение 30 мин. После завершения этого периода времени значение pH раствора медленно доводят до равного $10,5 \pm 0,2$ с помощью 40% (мас./мас.) водного раствора гидроксида натрия.

Комплекс гидроксида железа(III) с сиропом из активированной глюкозы стабилизируют путем нагревания раствора при $67 \pm 2^\circ C$ в течение 2 ч и затем охлаждают до комнатной температуры. Значение pH раствора доводят до равного $5,5 \pm 0,2$, и затем комплекс очищают от солей с использованием системы для

ультрафильтрации, снабженной мембраной, при пороге молекулярной массы, равном 30 кДа. Конечный продукт выделяют в сухом виде с использованием устройства для распылительной сушки.

Результаты физико-химического анализа комплекса являются следующими:

средняя молекулярная масса 100 кДа;

содержание железа(III) 31,4%.

Пример 2.

В стеклянный реактор при непрерывном перемешивании добавляют 168,0 г декстрина, обладающего ДЭ, равным 21, в 268,8 г очищенной воды. Прозрачный раствор нагревают при 50°C и добавляют 840 мг бромида натрия. Значение pH раствора доводят до равного $8,5 \pm 0,1$ путем добавления 40% (мас./мас.) раствора гидроксида натрия. К этому раствору медленно добавляют 31 г 35% (мас./мас.) раствора пероксида водорода ($0,25 \pm 0,02$ мл/мин), и значение pH раствора поддерживают равным 8,40-8,60 путем добавления 40% (мас./мас.) водного раствора гидроксида натрия. Во время добавления пероксида водорода температуру поддерживают равной от 50 до 55°C. После завершения добавления пероксида водорода раствор охлаждают до комнатной температуры и выдерживают при этой температуре в течение 20 ч, поддерживая значение pH находящимся в диапазоне, составляющем 8,40-8,60.

К этому раствору при перемешивании добавляют 296,35 г 36,8% (мас./мас.) раствора FeCl_3 . К этому раствору при комнатной температуре медленно добавляют безводный порошкообразный Na_2CO_3 (от 0,35 до 0,4 г/мин) до обеспечения значения pH раствора, равного $2,4 \pm 0,2$. Раствор нагревают до 50°C и выдерживают при этом значении pH и при непрерывном перемешивании в течение 30 мин. После завершения этого периода времени значение pH раствора медленно доводят до равного $10,5 \pm 0,2$ с помощью 40% (мас./мас.) водного раствора гидроксида натрия.

Комплекс гидроксида железа(III) с сиропом из активированной глюкозы стабилизируют путем нагревания раствора при $67 \pm 2^\circ\text{C}$ в течение 2 ч и затем охлаждают до комнатной температуры. Значение pH раствора доводят до равного $5,5 \pm 0,2$, и затем комплекс очищают от солей с использованием системы для ультрафильтрации, снабженной мембраной, при пороге молекулярной массы, равном 30 кДа. Конечный продукт выделяют в сухом виде с использованием устройства для распылительной сушки.

Результаты физико-химического анализа комплекса являются следующими:

средняя молекулярная масса 150 кДа;

содержание железа(III) 29,2%.

Пример 3.

В стеклянный реактор при непрерывном перемешивании добавляют 168,0 г декстрина, обладающего ДЭ, равным 21, в 268,8 г очищенной воды. Прозрачный раствор нагревают при 50°C и добавляют 840 мг бромида натрия. Значение pH раствора доводят до равного $9,5 \pm 0,1$ путем добавления 40% (мас./мас.) раствора гидроксида натрия. К этому раствору медленно добавляют 31 г 35% (мас./мас.) раствора пероксида водорода ($0,25 \pm 0,02$ мл/мин), и значение pH раствора поддерживают равным 9,40-9,60 путем добавления 40% (мас./мас.) водного раствора гидроксида натрия. Во время добавления пероксида водорода температуру поддерживают равной от 50 до 55°C. После завершения получения сиропа из активированной глюкозы раствор охлаждают при комнатной температуре и выдерживают при этой температуре в течение 5 ч, поддерживая значение pH находящимся в диапазоне 9,40-9,60.

К этому раствору при перемешивании добавляют 296,35 г 36,8% (мас./мас.) раствора FeCl_3 . К этому раствору медленно добавляют безводный порошкообразный Na_2CO_3 (от 0,35 до 0,4 г/мин) до обеспечения значения pH раствора, равного $2,4 \pm 0,2$. Раствор нагревают до 50°C и выдерживают при этом значении pH и при непрерывном перемешивании в течение 30 мин. После завершения этого периода времени значение pH раствора медленно доводят до равного $10,5 \pm 0,2$ с помощью 40% (мас./мас.) водного раствора гидроксида натрия.

Комплекс гидроксида железа(III) с сиропом из активированной глюкозы стабилизируют путем нагревания раствора при $67 \pm 2^\circ\text{C}$ в течение 2 ч и затем охлаждают до комнатной температуры. Значение pH раствора доводят до равного $5,5 \pm 0,2$, и затем комплекс очищают от солей с использованием системы для ультрафильтрации, снабженной мембраной, при пороге молекулярной массы, равном 30 кДа. Конечный продукт выделяют в сухом виде с использованием устройства для распылительной сушки.

Результаты физико-химического анализа комплекса являются следующими:

средняя молекулярная масса 145 кДа;

содержание железа(III) 30,6%.

Пример 4.

В стеклянный реактор при непрерывном перемешивании добавляют 168,0 г декстрина, обладающего ДЭ, равным 25, в 268,8 г очищенной воды. Прозрачный раствор нагревают при 50°C и добавляют 840 мг бромида натрия. Значение pH раствора доводят до равного $8,5 \pm 0,1$ путем добавления 40% (мас./мас.) раствора гидроксида натрия. К этому раствору медленно добавляют 31 г 35% (мас./мас.) раствора пероксида водорода ($0,25 \pm 0,02$ мл/мин), и значение pH раствора поддерживают равным 8,40-8,60 путем добавления 40% (мас./мас.) водного раствора гидроксида натрия. Во время добавления пероксида водорода температуру поддерживают равной от 50 до 55°C. После завершения добавления пероксида водорода

раствор охлаждают до комнатной температуры и выдерживают при этой температуре в течение 20 ч, поддерживая значение pH находящимся в диапазоне, составляющем 8,40-8,60, для получения сиропа из полностью активированной глюкозы.

К этому раствору при перемешивании добавляют 296,35 г 36,8% (мас./мас.) раствора FeCl_3 . К этому раствору при комнатной температуре медленно добавляют безводный порошкообразный Na_2CO_3 (от 0,35 до 0,4 г/мин) до обеспечения значения pH раствора, равного $2,4 \pm 0,2$. Раствор нагревают до 50°C и выдерживают при этом значении pH и при непрерывном перемешивании в течение 30 мин. После завершения этого периода времени значение pH раствора медленно доводят до равного $10,5 \pm 0,2$ с помощью 40% (мас./мас.) водного раствора гидроксида натрия.

Комплекс гидроксида железа(III) с сиропом из активированной глюкозы стабилизируют путем нагревания раствора при $67 \pm 2^\circ\text{C}$ в течение 2 ч и затем охлаждают до комнатной температуры. Значение pH раствора доводят до равного $5,5 \pm 0,2$, затем раствор разделяют на две равные аликвоты, и комплекс очищают от солей с использованием следующих методик:

а) с использованием системы для ультрафильтрации, снабженной мембраной, при пороге молекулярной массы, равном 30 кДа; конечный продукт выделяют в сухом виде с использованием устройства для распылительной сушки;

б) путем осаждения комплекса из этанола при отношении количеств, составляющем 1:1; осадившийся комплекс сушат в вакуумной сушилке при 48°C .

Результаты физико-химического анализа комплекса являются следующими и не зависят от методики очистки:

средняя молекулярная масса 110 кДа;

содержание железа(III) 29,8%.

Пример 5.

В стеклянный реактор при непрерывном перемешивании добавляют 168,0 г декстрина, обладающего ДЭ, равным 21, в 268,8 г очищенной воды. Прозрачный раствор нагревают при 50°C и добавляют 840 мг бромида натрия. Значение pH раствора доводят до равного $9,5 \pm 0,1$ путем добавления 40% (мас./мас.) раствора гидроксида натрия. К этому раствору медленно добавляют 31 г 35% (мас./мас.) раствора пероксида водорода ($0,25 \pm 0,02$ мл/мин), и значение pH раствора поддерживают равным 9,40-9,60 путем добавления 40% (мас./мас.) водного раствора гидроксида натрия. Во время добавления пероксида водорода температуру поддерживают равной от 50 до 55°C . После завершения добавления пероксида водорода раствор охлаждают до комнатной температуры и выдерживают при этой температуре в течение 20 ч, поддерживая значение pH находящимся в диапазоне, составляющем 9,40-9,60, для получения сиропа из полностью активированной глюкозы.

К этому раствору при перемешивании добавляют 296,35 г 36,8% (мас./мас.) раствора FeCl_3 . К этому раствору при комнатной температуре медленно добавляют безводный порошкообразный Na_2CO_3 (от 0,35 до 0,4 г/мин) до обеспечения значения pH раствора, равного $2,4 \pm 0,2$. Раствор нагревают до 50°C и выдерживают при этом значении pH и при непрерывном перемешивании в течение 30 мин. После завершения этого периода времени значение pH раствора медленно доводят до равного $10,5 \pm 0,2$ с помощью 40% (мас./мас.) водного раствора гидроксида натрия.

Комплекс гидроксида железа(III) с сиропом из активированной глюкозы стабилизируют путем нагревания раствора при $67 \pm 2^\circ\text{C}$ в течение 2 ч и затем охлаждают до комнатной температуры. Значение pH раствора доводят до равного $5,5 \pm 0,2$, затем раствор разделяют на две равные аликвоты, и комплекс очищают от солей с использованием следующих методик:

а) с использованием системы для ультрафильтрации, снабженной мембраной, при пороге молекулярной массы, равном 30 кДа; конечный продукт выделяют в сухом виде с использованием устройства для распылительной сушки;

б) путем осаждения комплекса из этанола при отношении количеств, составляющем 1:1; осадившийся комплекс сушат в вакуумной сушилке при 48°C .

Результаты физико-химического анализа комплекса являются следующими и не зависят от методики очистки:

средняя молекулярная масса 112 кДа;

содержание железа(III) 30,9%.

Определение молекулярной массы комплексов железа (III).

В контексте настоящего изобретения молекулярную массу имеющихся в продаже комплексов железа с углеводом определяли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии-гельпроникающей хроматографии (ВЭЖХ-ГПХ) (см. United States Pharmacopeia (USP) gel-permeation chromatography method, 28 ed., page 1065).

Продукт Ferinject® (выпускающийся фирмой Vifor Pharma) обладает молекулярной массой, равной 200 кДа. Продукт Ferrum Hausmann®, выпускающийся фирмой Vifor Pharma (раствор для перорального введения), представляет собой комплекс железа с полимальтозой, обладающий молекулярной массой, равной 50 кДа. Продукт Ferrum Hausmann®, выпускающийся фирмой Vifor Pharma (раствор для инъек-

ций), обладает молекулярной массой, равной 350 кДа. Кроме того, комплекс примера 3, описанный в US 2013/0203698 A1, получали дважды, и определенная молекулярная масса составляла 400 и 450 кДа соответственно.

Таблица 1
Молекулярная масса комплексов и содержание в них железа(III)

	Молекулярная масса (ММ)	Содержание железа
Пример 1	100 кДа	Анализ _{Fe(III)} : 31,4% (мас./мас.)
Пример 2	150 кДа	Анализ _{Fe(III)} : 29,2% (мас./мас.)
	Молекулярная масса (ММ)	Содержание железа
Пример 3	145 кДа	Анализ _{Fe(III)} : 30,6% (мас./мас.)
Пример 4	110 кДа	Анализ _{Fe(III)} : 29,8% (мас./мас.)
Пример 5	112 кДа	Анализ _{Fe(III)} : 30,9% (мас./мас.)
US 2013/0203698 A1 (пример 3)	140 кДа (результаты приведены в публикации)	Анализ _{Fe(III)} : 26,8% (мас./мас.) (результаты приведены в публикации)
US 2013/0203698 A1 (пример 3, измененный)	Исследование 1 400 кДа Исследование 2 450 кДа	Исследование 1 Анализ _{Fe(III)} : 25,2% (мас./мас.) Исследование 2 Анализ _{Fe(III)} : 25,4% (мас./мас.)
US2013/0203698 A1 (пример 1, измененный)	> 450 кДа	Анализ _{Fe(III)} : 24,6% (мас./мас.)
US2013/0203698 A1 (пример 2, измененный)	> 450 кДа	Анализ _{Fe(III)} : 12,8% (мас./мас.)
US2013/0203698 A1 (пример 8, измененный)	450 кДа	Анализ _{Fe(III)} : 15,9% (мас./мас.)

Сравнение комплекса, описанного в US 2013/0203698, с комплексом, предлагаемым в настоящем изобретении, дает следующие результаты:

Таблица 2
Различия между комплексом, описанным в US 2013/0203698, пример 1, и комплексом, предлагаемым в настоящем изобретении

	Пример 1, описанный в US 2013/0203698	Пример 2, предлагаемый в настоящем изобретении
Окислительный реагент	NaClO, 15%	H ₂ O ₂ , 35%
¹³ C ЯМР	2 карбонильные группы (–COOH)	4 карбонильные группы (–COOH)
ДЭ сахара	9,6	21
ДЭ активированного сахара	1,1	0,3
ММ комплекса	> 450 кДа	150 кДа
Содержание Fe(III)	24,6%	29,2%

Цитированная литература.

Gallali et al. "Oxidized Glucose Syrup - Production, Parameters and Food

Applications", starch/stärke 37 (1985) Nr. 2, pages 58-61.

L. S. Munson and P.H. Walker, "THE UNIFICATION OF REDUCING SUGAR METHOD", J. Am. Chem. Soc. 28 (6), 663-686 (1906).

EP0755944 A2. EP1554315 B1. EP1858930 A1. EP2287204 A1. GB 1322102.

GB 1076219. US 3908004. US 4180567. US 2013/0203698 A1/ WO2004037865 (A1).

US 3076798. US 5866,533. US 4927756. US 3076798. US 2885393.

WO 03/087164.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения комплекса гидроксида железа(III) с сиропом из окисленной глюкозы, где молекулярная масса комплекса, определенная с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии-

гельпроникающей хроматографии (ВЭЖХ-ГПХ), составляет от 100 до 150 кДа, включающий стадии:

(i) получение водного раствора сиропа из глюкозы, обладающего декстрозным эквивалентом (ДЭ), равным не менее 21 и не более 60, определенным с помощью гравиметрического анализа, проводимого при температуре от 25 до 80°C и при значении pH от 6 до 13;

(ii) добавление к раствору, полученному на стадии (i), пероксида водорода и катализатора окисления, содержащего ионы брома и йода, поддерживая значение pH и температуру в диапазоне, определенном на стадии (i), охлаждение раствора до температуры, составляющей от 10 до 45°C, выдерживание раствора при этой температуре в течение от 5 мин до 24 ч с получением сиропа из окисленной глюкозы;

(iii) превращение указанного сиропа из окисленной глюкозы в комплекс с гидроксидом железа(III) благодаря (a) добавлению раствора FeCl_3 к раствору, полученному на стадии (ii), при температуре от 10 до 30°C, где количество FeCl_3 составляет от 30 до 120 мас.% в пересчете на количество сиропа из глюкозы; (b) добавлению к реакционной смеси, полученной на стадии (a), неорганического основания до значения pH от 1,5 до 2,5; и (c) нагреванию реакционной смеси, полученной на стадии (b), при температуре от 40 до 60°C; и

(iv) получение комплекса гидроксида железа(III) с сиропом из окисленной глюкозы,

где пероксид водорода используют в количестве 0,0005-0,01 моль/г (сиропа из глюкозы), умноженном на поправочный коэффициент: (декстрозный эквивалент содержащейся в сиропе глюкозы)/21,

где комплекс характеризуется содержанием железа, составляющим от 27 до 35 мас.% в пересчете на массу комплекса; и

где полученный комплекс гидроксида железа(III) с сиропом из окисленной глюкозы имеет более двух групп $-\text{COOH}$ на молекулу сиропа из окисленной глюкозы.

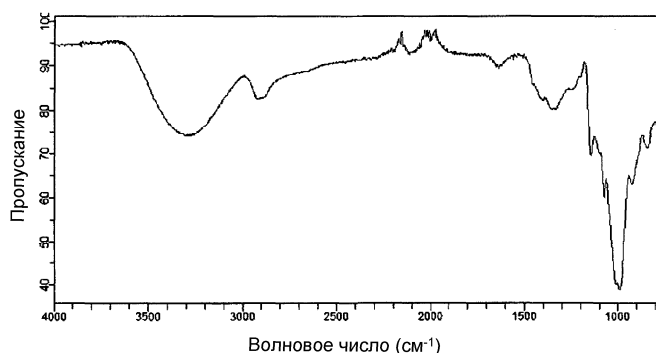
2. Способ по п.1, в котором декстрозный эквивалент (ДЭ) сиропа из окисленной глюкозы составляет от 0,1 до 1,0, предпочтительно равен примерно 0,3, и/или полученный комплекс гидроксида железа(III) с сиропом из окисленной глюкозы имеет не менее трех групп $-\text{COOH}$ на молекулу сиропа из окисленной глюкозы.

3. Комплекс гидроксида железа(III) с сиропом из глюкозы, полученный способом по пп.1 и 2.

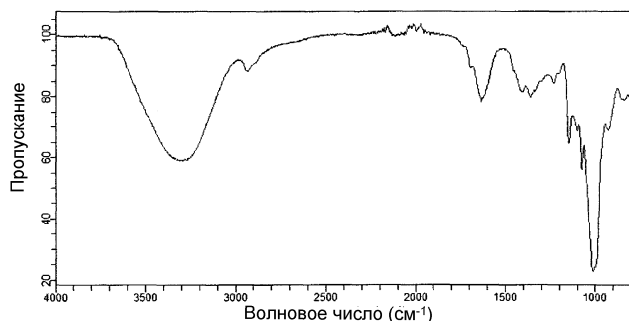
4. Фармацевтическая композиция для лечения дефицита железа, содержащая комплекс по п.3.

5. Применение комплекса по п.3 для лечения дефицита железа у человека и животного.

6. Применение по п.5, где лечение включает парентеральное введение указанного комплекса.

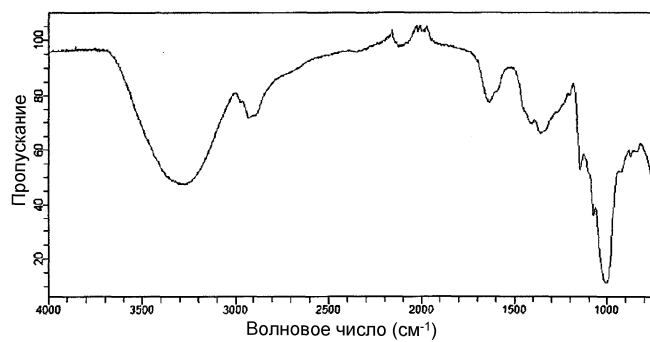


Фиг. 1

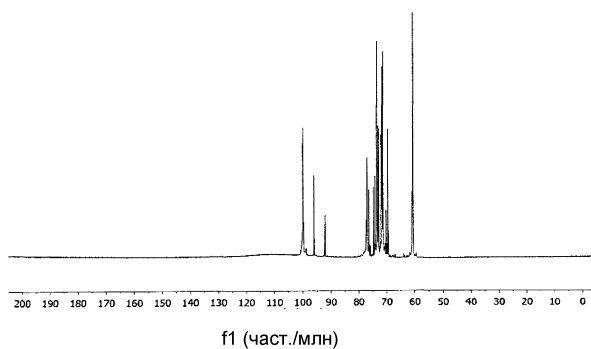


Фиг. 2

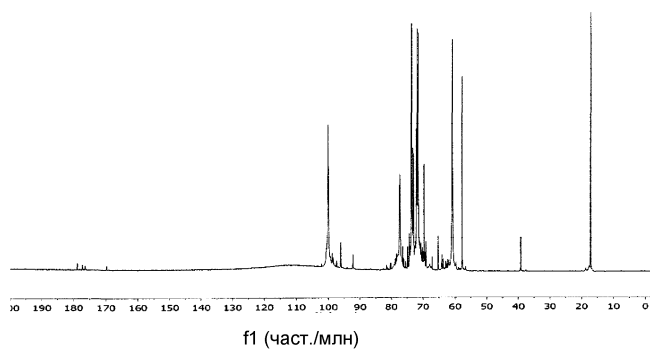
033807



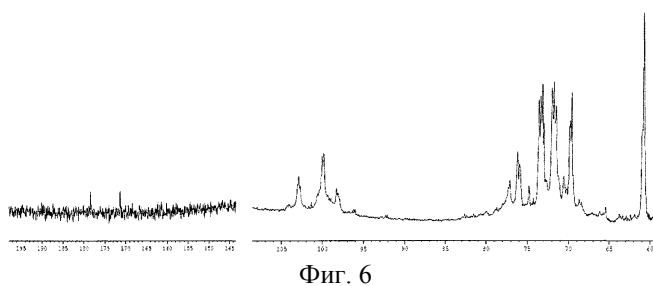
Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6



Евразийская патентная организация, ЕАПВ
Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2