

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **035547**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.07.06

(21) Номер заявки
201890601

(22) Дата подачи заявки
2016.10.07

(51) Int. Cl. **C07C 51/41** (2006.01)
A23L 33/165 (2016.01)
A61K 33/26 (2006.01)
A61K 31/295 (2006.01)

(54) **СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ КОЛЛОИДНЫХ ЧАСТИЦ ГИДРОКСИДА ЖЕЛЕЗА (III), МОДИФИЦИРОВАННОГО КАРБОКСИЛАТНЫМ ЛИГАНДОМ, СОДЕРЖАЩИЕ ИХ КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ**

(31) **1517893.2**

(32) **2015.10.09**

(33) **GB**

(43) **2018.11.30**

(86) **PCT/EP2016/074022**

(87) **WO 2017/060441 2017.04.13**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ЮНАЙТЕД КИНГДОМ РИСЕРЧ
ЭНД ИННОВЕЙШН (GB)**

(72) Изобретатель:
**Пауэлл Джонатан Джозеф, Фариа
Нуно Хорхе Родригес (GB)**

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(56) **WO-A1-2015178451**
US-A1-2008188555
US-A1-2010032374
ROSE J. ET AL.: "SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF CARBOXYLATE-FE(OH) NANOPARTICLES (FERROXANES) AND FERROXANE-DERIVED CERAMICS", CHEMISTRY OF MATERIALS, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 14, no. 2, 1 February 2002 (2002-02-01), pages 621-628, XP001163947, ISSN: 0897-4756, DOI: 10.1021/CM010583R, the whole document

(57) Описаны способы выделения коллоидных частиц материалов на основе гидроксида железа (III), модифицированного карбоксилатным лигандом, таких как ИНАТ (адипат-гартрат гидроксида железа), основанные на применении смешиваемых с водой неводных растворителей, таких как этанол, метанол и ацетон. При помощи способов получают материалы, имеющие эффективные свойства, такие как улучшенная биодоступность, пониженная агрегация и/или агломерация, и/или повышенное содержание железа.

B1

035547

035547

B1

Область техники

Настоящее изобретение относится к способам получения гидроксидов железа (III), модифицированных карбоксилатным лигандом, и в частности к способам выделения коллоидных частиц гидроксида железа (III), модифицированного карбоксилатным лигандом, в которых применяют неводные растворители. Настоящее изобретение дополнительно относится к пищевым добавкам и композициям железа, содержащим гидроксиды железа (III), модифицированные карбоксилатным лигандом, и к их применению в способе лечения железодефицитной анемии.

Уровень техники

Несмотря на то, что по всему миру прилагаются значительные усилия в области перорального введения железа и обогащения продуктов железом, дефицит железа остается самым часто встречающимся и распространенным нарушением питания в мире. Ключевая причина в данной ситуации заключается в том, что для решения проблемы дефицита железа пероральная добавка железа должна хорошо переноситься, быть дешевой, безопасной и эффективной. Тем не менее, доступные в настоящее время препараты не удовлетворяют по меньшей мере одному из указанных критериев. Простые соли железа (II) [Fe (II)] используются чаще всего, так как они являются недорогими и обеспечивают эффективное всасывание железа. Тем не менее, они плохо переносятся и фактически могут усиливать системное инфицирование, вызывать нежелательные изменения комменсальных бактерий в толстой кишке и активировать провоспалительную сигнальную систему эпителия кишечника. Некоторые формы железа (III) [Fe (III)] (например, пирофосфат железа (III)) считаются более безопасными и хорошо переносятся к просвету кишечника по сравнению с Fe (II), но имеют недостаток, связанный с плохим всасыванием.

Если рассматривать примеры пищевых добавок железа, известные из уровня техники, то публикации WO 2005/094203 (Navinta) и WO 2005/000210 (Chromaceutical) относятся к способам получения глюконатных комплексов натрия-железа (III) (Ferrelecit™) для применения в качестве вводимых внутривенно добавок железа. Указанные высокомолекулярные сахаридные комплексы железа образуются при нанесении глюконатных молекул на поверхность свежесоздаваемых частиц гидроксида железа и последующей агломерации с получением смесей вторичных комплексов. В заявке на патент США № 2005/0256328 (Justus & Hanseler) также описаны схожие глюконатные комплексы железа (III) для внутривенной доставки. В WO 2004/07444 и заявке на патент США №2008/0274210 (Globoasia LLC) описаны связывающие фосфаты материалы на основе стехиометрических координационных комплексов цитрата железа (III).

В WO 2008/096130 (Medical Research Council) описаны коллоидные частицы оксигидроксида железа (III), которые искусственно модифицируют таким образом, чтобы происходило нестехиометрическое встраивание пищевых карбоксилатных лигандов в структуру оксигидроксида железа. Указанные коллоидные оксигидроксиды железа, модифицированные лигандами, в которых нарушается минеральная фаза, имитируют ядро ферритина - природного питательного источника железа - и, таким образом, хорошо всасываются в организме человека с незначительными побочными эффектами или без них и тем самым обеспечивают безопасную и эффективную пищевую добавку для перорального введения железа. Оксигидроксиды железа (III), модифицированные лигандами, описанные в WO 2008/096130, включают наночастицы гидроксида железа, модифицированного адипатным (A) и тартратным (T) карбоксилатными лигандами в мольном отношении T: A:Fe 1:1:2 (адипат-тартрат гидроксида железа или "ИНАТ", см. <http://www.rsc.org/chemistryworld/2014/12/solving-iron-solubility-problem-profile-mrc>). Показано, что указанные материалы являются альтернативными агентами для безопасной доставки железа, и их всасывание у человека коррелирует с увеличением уровня железа в сыворотке ($P < 0,0001$) и прямым клеточным захватом *in vitro* ($P = 0,001$), но не с растворимостью в желудке. Было показано, что ИНАТ имеет биодоступность, составляющую ~80% по сравнению с сульфатом железа (II) у человека, и при моделировании на грызунах ИНАТ обеспечивал восполнение уровня гемоглобина, схожее с сульфатом железа (II). Кроме того, ИНАТ не накапливался в слизистой кишечника и в отличие от сульфата железа (II) увеличивал уровень полезной микробиоты. В клеточных моделях ИНАТ имел токсичность, в 14 раз более низкую по сравнению с сульфатом/аскорбатом железа (II), как таковой имел минимальную острую токсичность в кишечнике в клеточных моделях и у мышей и был эффективным при лечении железодефицитной анемии (Pereira et al., Nanoparticulate iron (III) oxo-hydroxide delivers safe iron that is well absorbed and utilized in humans, *Nanomedicine*, 10(8): 1877-1866, 2014). Другие статьи, в которых описан ИНАТ и его применение для лечения дефицита железа, включают Aslam et al., Ferroportin mediates the intestinal absorption of iron from a nanoparticulate ferritin core mimetic in mice (*FASEB J.* 28(8):3671-8, 2014) и Powell et al., A nano-disperse ferritin-core mimetic that efficiently corrects anaemia without luminal iron redox activity (*Nanomedicine*, 10(7): 1529-38, 2014).

Материалы ИНАТ согласно WO 2008/096130 получают путем соосаждения ионов железа (III) и органических кислот при повышении pH водного раствора компонентов от значения pH, при котором они растворимы, до более высоких значений pH, при которых образуется оксигидроксид железа (III), модифицированный полимерным лигандом. Затем осадок сушат или в печи при 45°C в течение 4-14 дней или путем лиофилизации при -20°C и 0,4 мбар (40 Па) в течение продолжительного периода времени, таким образом получают оксо-гидроксид железа (III), модифицированный лигандом, подходящий для включе-

ния в состав пищевой добавки железа. Тем не менее, тот факт, что ИНАТ успешно и широко используют в качестве пищевой добавки, означает, что в данной области техники существует необходимость в усовершенствовании способов, применяемых для получения указанных материалов, чтобы материалы можно было получать недорого и в требуемых количествах.

Краткое описание изобретения

Вкратце настоящее изобретение относится к усовершенствованиям способов получения гидроксидов железа (III), модифицированных карбоксилатным лигандом, и в частности к способам выделения и очистки коллоидных частиц гидроксида железа (III), модифицированного карбоксилатным лигандом. В общем случае карбоксилатные лиганды содержат один или более дикарбоксилатных лигандов, таких как тартрат, адипат и/или сукцинат.

Несмотря на наличие данных, подтверждающих многообещающую биодоступность и переносимость *in vivo*, отсутствие масштабируемых и дешевых способов получения является препятствием для широкого применения коллоидных частиц оксо-гидроксида железа (III), модифицированного карбоксилатным лигандом. Для выделения можно применять центрифугирование или фильтрование, но вследствие мелкого размера коллоидов ($Dv_{0,9}$ (т.е. 90%) < 10 нм) необходимо применять ультрацентрифугирование или ультрафильтрование, которые имеют недостаток, связанный с тем, что в промышленных масштабах они являются экономически невыгодными. Таким образом, на момент подачи заявки выделение порошков проводилось путем начального синтеза дисперсии небольших коллоидных частиц и последующего выпаривания воды. Тем не менее, для указанной стратегии требуется продолжительная стадия сушки (как правило, неделя при 45°C), таким образом, она является энергозатратной и способствует нежелательной агломерации частиц, то есть часть состава не может повторно диспергироваться в воде, что снижает биодоступность в кишечнике. Кроме того, способ, известный из уровня техники, обеспечивает выделение растворимых продуктов взаимодействия и несвязанных карбоксилатных лигандов совместно с коллоидными частицами железа, и, таким образом, содержание железа в порошке (% (мас./мас.)) понижается в результате разбавления всеми указанными неизрасходованными материалами-реагентами. С одной стороны, указанное низкое содержание железа является недостатком для перорального введения железа, так как необходимо вводить большие количества пилюль, что может отрицательно влиять на соблюдение пациентом схемы лечения. С другой стороны, можно ожидать, что неизрасходованные материалы-реагенты способствуют сохранению коллоидных частиц железа в дисперсии и тем самым увеличивают доступность и всасывание железа. Идеальным вариантом было бы достижение двух указанных несовместимых целей путем удаления неизрасходованных материалов-реагентов и поддержание частиц гидроксидов железа (III), модифицированных карбоксилатным лигандом, в форме, при которой они являются биодоступными.

Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что выделение коллоидных частиц гидроксида железа (III), модифицированного карбоксилатным лигандом, из этанола позволяет решать все указанные проблемы и обеспечивает быстрый и дешевый способ получения сухого порошка из синтезированного железосодержащего состава, подходящего для включения в состав. Указанный сухой состав сохраняет коллоидные свойства и является достаточно концентрированным, чтобы его можно было вводить в виде отдельной капсулы, таблетки или порошка в качестве терапевтической добавки, и при этом из него удалены неизрасходованные материалы-реагенты. В экспериментах, описанных ниже, также показано, что составы, выделенные с применением смешиваемых с водой неводных растворителей, таких как этанол, имели подходящую скорость растворения и в некоторых случаях растворялись быстрее по сравнению с соответствующими составами, высушенными в печи. Было показано, что схожие результаты могут быть обеспечены и другими смешиваемыми с водой неводными растворителями, в частности, неводными растворителями, такими как метанол и ацетон. Авторы настоящего изобретения обнаружили, что в указанных способах в отличие от способов, известных из уровня техники, получают составы на основе оксо-гидроксидов железа (III), модифицированных карбоксилатным лигандом, которые имеют уменьшенный размер первичных частиц и, таким образом, лучше растворяются в условиях лизосом внутри клеток кишечника и имеют улучшенную биодоступность при пероральной доставке. Следует отметить, что указанные свойства отличаются от свойств пищевых добавок железа для внутривенной доставки, таких как те, что описаны в WO 2005/094203, WO 2005/000210 и заявке на патент США № 2005/0256328, так как составы для внутривенного введения должны иметь достаточную стабильность, чтобы не растворяться быстро в кровотоке, поскольку это может вызывать значительную токсичность у пациента.

Кроме того, результатом того, что способы обеспечивают снижение содержания карбоксилатов в составах, является увеличение общего процентного содержания железа, присутствующего в составе, в пересчете на массу. Наконец, несмотря на снижение содержания карбоксилатов, способы способствуют получению составов, в которых понижена агрегация и/или агломерация фракции высушенного состава.

Соответственно согласно первому аспекту в настоящем изобретении предложен способ получения состава, содержащего гидроксид железа (III), модифицированный карбоксилатным лигандом, включающий перемешивание коллоидной водной суспензии гидроксида железа (III), модифицированного карбоксилатным лигандом, в смешиваемом с водой неводном растворителе с агломерацией гидроксида железа

(III), модифицированного карбоксилатным лигандом;

выделение агломератов гидроксида железа (III), модифицированного карбоксилатным лигандом и сушку гидроксида железа (III), модифицированного карбоксилатным лигандом с получением состава гидроксида железа (III), модифицированного карбоксилатным лигандом, где карбоксилатный лиганд выбран из одного или более карбоксилатов карбоновых кислот, выбранных из адипатного, тартратного, глутаратного, малатного, сукцинатного, аспартатного, пимелатного, цитратного, лактатного и бензоатного.

Предпочтительно смешиваемый с водой неводный растворитель выбран из этанола, метанола и/или ацетона.

Способ может необязательно включать дополнительную стадию введения гидроксида железа (III), модифицированного карбоксилатным лигандом, в таблетку или капсулу для пероральной доставки.

Согласно дополнительному аспекту в настоящем изобретении предложена пищевая добавка железа в виде таблетки, капсулы или порошка, содержащая композицию гидроксида железа (III), модифицированного карбоксилатным лигандом, такую как получено при помощи способа, описанного в настоящей заявке.

Согласно дополнительному аспекту в настоящем изобретении предложен состав на основе гидроксида железа (III), модифицированного карбоксилатным лигандом, имеющий трехмерную полимерную структуру, в которой оксо- или гидроксигруппы в гидроксиде железа (III) замещены карбоксилатными лигандами, в результате чего некоторая часть лигандов встраивается в твердую фазу путем образования формальной связи металл-лиганд, где трехмерная полимерная структура гидроксида железа (III), модифицированного карбоксилатным лигандом, является такой, что замещение оксо- или гидроксигрупп на карбоксилатные лиганды происходит случайным образом, и/или при диспергировании состава в воде образуется микродисперсная фракция железа (III), которая составляет менее 3,0% от общего количества железа (III), содержащегося в составе.

Согласно дополнительному аспекту в настоящем изобретении предложена пищевая добавка железа в виде таблетки, капсулы или порошка, содержащая композицию гидроксида железа (III), модифицированного карбоксилатным лигандом, или состав на основе гидроксида железа (III), модифицированного карбоксилатным лигандом, согласно настоящему изобретению для применения в способе лечения железодефицитной анемии, дефицита железа и хронической анемии. Указанные составы и композиции предпочтительно предназначены для пероральной доставки.

Варианты реализации настоящего изобретения будут описаны далее в качестве примеров, но не ограничения, на прилагаемых фигурах. Тем не менее, различные дополнительные аспекты и варианты реализации настоящего изобретения будут очевидны специалистам в данной области техники после изучения настоящего описания.

"И/или" при использовании в настоящем описании следует рассматривать как конкретное описание каждого из двух указанных отличительных признаков или компонентов совместно с другим или без него. Например, "А и/или В" следует рассматривать как конкретное описание каждого из (i) А, (ii) В и (iii) А и В так же, как и в случае если бы они были указаны по отдельности в настоящем описании.

Если по контексту не следует иное, описания и определения отличительных признаков, приведенных выше, не ограничены каким-либо конкретным аспектом или вариантом реализации изобретения и применимы в такой же степени ко всем описанным аспектам и вариантам реализации.

Краткое описание фигур

Фиг. 1. Распределение по размерам суспензии ИНАТ (полученной согласно примеру 1).

Фиг. 2. Рентгеновская дифрактограмма порошка ИНАТ, выделенного путем сушки в печи (согласно примеру 2). Верхний график показан в полном масштабе, включены кривые для NaCl и KCl (ключевые пики обозначены вертикальными линиями, начинающимися от оси x). На нижнем графике показана увеличенная дифрактограмма XRD исходного разрушенного ферригидрита, на которой присутствуют острые пики дифракции хлорида калия/натрия и адипата натрия, а также базовый широкий диффузный пик примерно при 33° 2-тета, который соответствует модифицированному ферригидриту.

Фиг. 3. Рентгеновская дифрактограмма порошка ИНАТ, из которого несвязанные лиганды и продукты взаимодействия (например, NaCl) были удалены путем ультрафильтрации (согласно примеру 3). На графике присутствует один очень широкий и диффузный "пик" дифракции с центром примерно от 32 до 33° 2-тета, который соответствует модифицированному ферригидриту.

Фиг. 4. Рентгеновская дифрактограмма порошка ИНАТ, полученного после выделения из этанола (согласно примеру 4), на котором пики NaCl и KCl уменьшены по сравнению с регулярным ИНАТ (показан на фиг. 2), но не устранены. Ключевые пики NaCl и KCl обозначены вертикальными линиями, начинающимися от оси x.

Фиг. 5. Наложение исходных кривых XRD для порошков ИНАТ после ультрафильтрации (верхняя), выделения из этанола (средняя) и регулярного ИНАТ (нижняя линия). Несмотря на то, что на всех трех спектрах показан некоторый уровень разрушения ферригидрита, выделение из этанола обеспечивало дополнительное разрушение и уменьшение размера кристаллов, что продемонстрировано уменьшением пика ферригидрита.

Фиг. 6. Результаты наблюдения в светлом поле (верхний правый и левый), дифрактограмма (нижний левый) и ЭДС пятна (нижний правый график) ИНАТ, выделенного из этанола (согласно примеру 4). В анализе светлого поля показаны агломераты тонкодисперсного нанокристаллического материала в виде двух широких колец электронной дифракции в выбранных областях, имеющих центры примерно при 0,29 и 0,15 нм, что соответствует основному широкому пику, выявленному при XRD. На соответствующем спектре ЭДС показаны Fe, O, а также C, Na, K и Cl. В целом, полученные данные соответствуют ферригидриту, модифицированному лигандом.

Фиг. 7. СХПЭЭ Fe, O и C на границах (ось x в эВ) участка, показанного на фиг. 6, и изображение ПЭМ (нижний правый) образца, измененного под действием луча после анализа ХПЭЭ. Спектры ХПЭЭ соответствуют полученным ранее спектрам ферригидрита, модифицированного лигандом, для материала, собранного после сушки в печи (границы железа (III), а также углерода, измененного лигандом, и кислорода, см. Pereira et al., *Nanomedicine*, 10(8): 1877-1886, 2014), и изображение ПЭМ, полученное после продолжительного воздействия, требуемого для получения спектров ХПЭЭ подтверждает нанокристаллическую природу образца после повреждения лучом (которую также наблюдали ранее для материала, собранного после сушки в печи; Pereira et al., *Nanomedicine*, 10(8): 1877-1886, 2014).

Фиг. 8. Растворение в лизосомах *in vitro* со временем для регулярного (верхний график), выделенного из этанола (средний) и путем ультрафильтрации (нижний) материала ИНАТ.

Фиг. 9. Распределение по размерам ИНАТ, повторно суспендированного в воде до исходной концентрации после сушки в печи (согласно примеру 2), показано наличие агломератов (верхний график). Удаление агрегатов путем центрифугирования позволяет определять размеры коллоидной фракции (нижний график).

Фиг. 10. Фазовое распределение при повторном суспендировании ИНАТ, полученного путем ультрафильтрации, выделенного из этанола или высушенного в печи (т.е. регулярного), до исходной концентрации железа. Три сухих материала получали из одной суспензии ИНАТ (40 мМ Fe; pH 7,42).

Фиг. 11. Распределение по размерам выделенного из этанола ИНАТ (пример 4), который повторно суспендировали в воде до исходной концентрации (40 мМ). Следует отметить, что при повторном суспендировании агломераты отсутствовали в отличие от фиг. 8. Каждый отдельный график соответствует отдельному анализу (N=3).

Фиг. 12. Распределение по размерам (средний $DV_{0,5} = 4,0$ нм) выделенного из ацетона ИНАТ (пример 6), повторно суспендированного в воде до 40 мМ Fe. Каждый отдельный график соответствует отдельному анализу (N=3).

Фиг. 13. Распределение по размерам (средний $DV_{0,5} = 4,8$ нм) выделенного из метанола ИНАТ (пример 5), повторно суспендированного в воде до 40 мМ Fe. Каждый отдельный график соответствует отдельному анализу (N=3).

Фиг. 14. Изображения ПЭМ ИНАТ, выделенного при (а) обработке этанолом, (б) сушке в печи и (с) ультрафильтрации. На изображениях показано, что материал, выделенный из этанола, был самым тонкозернистым и, таким образом, наиболее аморфным и имел самый мелкий размер кристаллитов. Материалы, выделенные путем сушки в печи и ультрафильтрации, были неразличимыми.

Фиг. 15. Фазовое распределение концентрированного ИНАТ в этаноле до ("исходный", согласно примеру 7) и после выделения из этанола ("повторно суспендированный"; согласно примеру 8). Подробности эксперимента приведены в примере 9.

Фиг. 16. Распределение по размерам концентрированного ИНАТ в этаноле до ("исходный"; согласно примеру 7) и после выделения из этанола ("повторно суспендированный"; согласно примеру 8). Подробности эксперимента приведены в примере 9. Каждый отдельный график соответствует среднему для трех анализов (N=3; указаны величины стандартного отклонения).

Подробное описание

Получение гидроксидов железа (III), модифицированных карбоксилатным лигандом

Гидроксиды железа (III), модифицированные карбоксилатным лигандом, можно получать в специфических условиях путем растворения соли железа (III) [Fe (III)] и последующего инициирования образования полимерных гидроксидов железа, в которых часть карбоксилатных лигандов встраивается в твердую фазу за счет образования формальных связей металл-лиганд (M-L), т.е. не весь лиганд (L) просто захватывается или адсорбируется массой материала. Связывание ионов металла в материалах может быть определено при помощи физических способов анализа, таких как рентгеновская дифракция (XRD), которые демонстрируют разрушение минеральной фазы, т.е. из-за увеличения степени аморфности в результате встраивания лиганда в первичную частицу происходит смещение пиков и уширение полос.

В случае гидроксидов железа, модифицированных карбоксилатным лигандом, описанных в настоящей заявке, наличие формальных связей ион металла-лиганд является одним из признаков, который отличает предложенные материалы от других продуктов, таких как "полимальтоза железа" (Maltofer), в котором дисперсный кристаллический гидроксид железа окружен оболочкой сахара, образованной из мальтозы, и, таким образом, просто представляет собой смесь оксидгидроксида железа и сахара на наноровне (Heinrich (1975); Geisser and Müller (1987); Nielsen et al. (1994; патент США № 3076798); заявка на патент США № 2006/0205691).

Кроме того, гидроксиды железа (III), модифицированные карбоксилатным лигандом, согласно настоящему изобретению представляют собой твердофазные поли-оксо-гидроксиды металла, модифицированные посредством встраивания нестехиометрического количества лиганда. Это позволяет отличать их от многочисленных классических координационных комплексов металл-лиганд, которые подробно описаны в данной области техники (WO 03/092674, WO 06/037449) и являются стехиометрическими. Несмотря на то, что в общем случае указанные комплексы являются растворимыми, их можно осаждать из раствора при его перенасыщении, например, трималтолом железа (III), Harvey et al. (1998), WO 03/097627; цитратом железа (III), WO 04/07444, заявка на патент США № 2008/0274210, и тартратом железа (III), Bobtelsky and Jordan (1974), и в некоторых случаях даже может происходить стехиометрическое связывание гидроксильных групп (например, в сахариде гидроксида железа (III), патент США № 3821192).

В отсутствие модификации первичные частицы гидроксидов железа (III), модифицированных карбоксилатным лигандом, применяемые в настоящем изобретении, имеют ядра оксида железа (III) и поверхность гидроксида железа (III) и в рамках различных дисциплин могут быть названы оксидами металла или гидроксидами металла. Термины "оксогидрокси" или "оксогидроксид" могут использоваться взаимозаменяемо, и предполагается, что их использование не зависит от относительного содержания оксо- или гидроксигрупп. Согласно настоящему описанию гидроксиды железа (III), модифицированные карбоксилатным лигандом, согласно настоящему изобретению изменяются на уровне первичных частиц гидроксида металла, где по меньшей мере некоторая часть лиганда встраивается в структуру первичной частицы, т.е. происходит разбавление или загрязнение первичной частицы лигандом. Можно проследить различие с образованием наносмесей оксогидроксидов металла и органической молекулы, таких как сахаридные комплексы железа, в которых структура ядра не изменяется.

Первичные частицы гидроксидов железа (III), модифицированных карбоксилатным лигандом, описанные в настоящей заявке, в общем случае получают путем осаждения. Термин "осаждение" часто относится к образованию агрегатов или агломератов материала, которые можно отделять от раствора путем седиментации или центрифугирования. Предполагается, что в настоящем описании термин "осаждение" описывает образование полностью твердофазного материала, включая агломераты или другие твердофазные материалы, которые остаются в качестве нерастворимых частиц в суспензии, независимо от того, представляют они собой дисперсные, коллоидные или субколлоидные и/или наночастицы или еще более мелкие кластеры, или нет.

В настоящем изобретении гидроксиды железа (III), модифицированные карбоксилатным лигандом, могут быть описаны как имеющие трехмерные полимерные структуры, которые в общем случае образуются при pH выше критического pH осаждения. Согласно настоящему описанию этот термин не следует рассматривать как указание на то, что структуры материалов являются полимерными в узком смысле и содержат регулярные повторяющиеся звенья мономера, вследствие того, что, как утверждалось выше, встраивание лиганда является нестехиометрическим за исключением тех случаев, когда стехиометрия достигается случайно. Не желая быть связанными какой-либо конкретной теорией, авторы настоящего изобретения полагают, что частицы карбоксилатного лиганда встраиваются в твердофазную структуру посредством замещения оксо- или гидроксигрупп в образующихся двухмерных цепях оксогидроксида железа, которые затем вступают в поперечную сшивку с образованием трехмерных структур, таким образом, лиганд приводит к изменению упорядоченности твердой фазы. В некоторых случаях, например, при получении материалов на основе железа (III), предложенных в настоящем описании, частицы лиганда можно встраивать в твердофазную структуру путем замещения оксо- или гидроксигрупп на молекулы лиганда таким образом, чтобы происходило уменьшение упорядоченности твердофазного материала в целом. Несмотря на то, что в этом случае по-прежнему образуются твердые гидроксиды железа (III), модифицированные карбоксилатным лигандом, которые на уровне макроструктуры имеют одно или более воспроизводимых физико-химических свойств, указанные материалы являются более аморфными по сравнению, например, со структурой соответствующего немодифицированного оксо-гидроксида металла. Наличие менее упорядоченной или аморфной структуры может быть легко определено специалистами при помощи способов, хорошо известных в данной области техники. Одним из типовых способов является просвечивающая электронная микроскопия (ПЭМ). Просвечивающая электронная микроскопия высокого разрешения позволяет проводить визуальную оценку кристаллической структуры материала. Она может указывать на размер и структуру первичной частицы (например, межатомное расстояние), предоставлять некоторую информацию о распределении материала между аморфной и кристаллической фазами и указывать на то, что материал имеет структуру, соответствующую 2-линейной структуре, подобной ферригидриту, даже после модификации. При использовании указанного способа становится очевидным, что химические условия, описанные выше увеличивают содержание аморфной фазы в материалах, описанных в настоящей заявке, по сравнению с соответствующими материалами, в которые лиганд не встроен. Лучшее всего это можно увидеть путем сканирующей просвечивающей электронной микроскопии с коррекцией абберации с кольцевым темным полем при больших углах благодаря обеспечению высокой контрастности и сохранению при этом достаточного разрешения, что тем самым позволяет проводить визуализацию поверхности, а также всей массы первичных частиц материала.

В дополнение или в качестве альтернативы, при модификации лигандом кинетика растворения гидроксидов железа (III), модифицированных карбоксилатным лигандом, ускоряется по сравнению с соответствующими материалами, в которые лиганд не встроен, что, например, проиллюстрировано в исследовании лизосом. Примеры свойств, которые можно эффективно модулировать в материалах, применяемых для введения железа или обогащения продуктов железом, включают: растворение (скорость и зависимость от pH), характеристики адсорбции и всасывания, химическую инертность, температуру плавления, термостойкость, размер частиц, поверхностный заряд, плотность, свойства поглощения/отражения света, сжимаемость, окраску и свойства инкапсулирования. Примерами свойств, которые особенно важны в области пищевых добавок или обогащателей пищевых продуктов, являются физико-химические свойства, выбранные из одного или более из профиля растворения, профиля адсорбции или воспроизводимого элементного отношения. В указанном контексте свойство или характеристика могут быть воспроизведены, если результаты повторных экспериментов по выделению из этанола воспроизводимы в пределах стандартного отклонения, предпочтительно составляющего $\pm 20\%$ и более предпочтительно $\pm 10\%$ и еще более предпочтительно в пределах $\pm 5\%$.

Профиль растворения твердых ионных материалов на основе поли-оксо-гидроксида металла, модифицированного лигандом, может быть определен на различных стадиях способа, а именно при диспергировании или повторном суспендировании. Термин "растворение" используют для описания перехода вещества из твердой в растворимую фазу.

Согласно настоящему изобретению материалы на основе гидроксида железа (III), модифицированного карбоксилатным лигандом, описанные в настоящей заявке, отличаются от материалов, известных из уровня техники, например, от ИНАТ, полученного путем сушки в печи или ультрафильтрации, тем, что они имеют улучшенные дисперсионные свойства при повторном суспендировании материалов в воде. Этот факт может быть проверен при помощи протокола, описанного ниже в примерах, в которых отбирают гомогенную аликвоту суспензии материалов и затем разделяют фракции растворимого, нанодисперсного и микродисперсного железа (III) путем центрифугирования (оседает микродисперсная фракция) и ультрафильтрации (растворимая фаза проходит через фильтр). Любые полученные центрифугируемые фазы можно выделять из раствора путем центрифугирования (например, в течение 10 мин при 13000 об./мин; настольная центрифуга). Концентрацию железа во фракции надосадочной жидкости можно определять путем оптико-эмиссионной спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ОЭС-ИСП). Для того, чтобы различать растворимое железо и коллоидное железо (нецентрифугируемые частицы) в надосадочной жидкости, можно проводить ультрафильтрацию, например, с использованием полиэфирсульфоновой мембраны Vivaspin с границей пропускаемой молекулярной массы 3000 Да, и затем проводить повторный анализ фракций путем ОЭС-ИСП.

При диспергировании высушенных гидроксидов железа (III), модифицированных карбоксилатным лигандом, согласно настоящему изобретению в воде при 40 мМ Fe образуются или по существу не образуются небольшие количества микродисперсной фракции, где железо (III) распределено между растворимым материалом и нанодисперсной фракцией, например материалы содержат микродисперсную фракцию железа (III), которая содержит менее 5,0, 4,0, 3,0, 2,0, 1,5, 1,0, 0,5 или 0,25% от общего количества железа, присутствующего в материалах, и предпочтительно по существу не содержит микродисперсное железо. Можно наблюдать различия по сравнению с соответствующими высушенными в печи материалами, которые диспергируют для получения микродисперсной фракции железа (III), составляющей от примерно 5 до 10% от общего количества железа.

Соответственно, в настоящем изобретении предложен материал на основе гидроксида железа (III), модифицированного карбоксилатным лигандом, имеющий трехмерную полимерную структуру, в которой оксо- или гидроксигруппы в гидроксида железа (III) замещены нестехиометрическим количеством карбоксилатных лигандов таким образом, что некоторая часть лигандов встраивается в твердую фазу посредством образования формальных связей металл-лиганд, где трехмерная полимерная структура гидроксида железа (III), модифицированного карбоксилатным лигандом, является такой, что замещение оксо- или гидроксигрупп на карбоксилатные лиганды происходит, по существу, случайным образом, и при диспергировании в воде из материала образуется микродисперсная фракция железа (III), составляющая менее 3% от общего количества железа (III), присутствующего в материале.

В гидроксидах железа, модифицированных карбоксилатным лигандом, получаемых способами, описанными в настоящей заявке, карбоксилатные лиганды могут представлять собой один, два, три или четыре или более карбоксилатных лигандов в виде карбоксилатного иона или соответствующей карбоновой кислоты. В общем случае, лиганд представляет собой лиганд двухосновной карбоновой кислоты и может быть представлен формулой $\text{HOOC-R}_1\text{-COOH}$ (или ионизированной формой), где R_1 представляет собой необязательно замещенный C_{1-10} алкильную, C_{1-10} алкенильную или C_{1-10} алкинильную группу. Применение лигандов, в которых R_1 представляет собой C_{1-10} алкильную группу и более предпочтительно C_{2-6} алкильную группу, является предпочтительным. Предпочтительные необязательные заместители группы R_1 включают одну или более гидроксильных групп, например, таких как содержатся в яблочной кислоте. Указанные лиганды включают карбоновые кислоты, такие как адипат/адипиновая кислота, тар-

трат/винная кислота, глутарат/глутаровая кислота, малат/яблочная кислота, сукцинат/янтарная кислота, аспарат/аспарагиновая кислота, пимелат/пимелиновая кислота, цитрат/лимонная кислота, лактат/молочная кислота или бензоат/бензойная кислота. При получении некоторых предпочтительных материалов, таких как ИНАТ, применяют два различных лиганда, такие как адипат/адипиновая кислота и тартрат/винная кислота. Другие примеры предпочтительных комбинаций лигандов включают тартрат/винную кислоту и сукцинат/янтарную кислоту. Особенно предпочтительные материалы получают с использованием следующих мольных соотношений лигандов и Fe (III):

Материал	Лиганды	Мольное отношение лиганд:Fe
Нано Fe (III) (a) «ИНАТ»	Винная кислота (Т) Адипиновая кислота (А)	1:1:2 (Т:А:Fe)
Нано Fe (III) (b)	Винная кислота (Т) Янтарная кислота (S)	1:1:2 (Т:S:Fe)
Нано Fe (III) (c)	Винная кислота (Т) Янтарная кислота (S)	1:6:2 (Т:S:Fe)

Не желая быть связанными какой-либо конкретной теорией, авторы настоящего изобретения полагают, что в случае ИНАТ тартрат/винная кислота является тем лигандом, который, главным образом, разрушает структуру первичных частиц гидроксида железа (Nanomedicine, 10(8); 1877-1886, 2014). С учетом этого наблюдения в дополнительном варианте реализации гидроксида железа, модифицированные карбоксилатным лигандом, могут быть модифицированы тартратом/винной кислотой в качестве единственного карбоксилатного лиганда.

Отношение иона(ов) железа (III) к карбоксилатным лигандам, которое можно изменять согласно способам, описанным в настоящей заявке, может изменять одно или более свойств материалов. В общем случае, приемлемые отношения M:L составляют от 10:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1 и 1:1 до 1:2, 1:3, 1:4, 1:5 или 1:10 и предпочтительно от 4:1 до 1:1. Например, в предпочтительных материалах ИНАТ концентрация ионов железа (III) может составлять от 20 до 80 мМ, концентрация адипата составляет от 10 до 40 мМ, и концентрация тартрата составляет от 10 до 40 мМ. При синтезе ИНАТ применяли железо (III) в концентрации примерно 40 мМ, а также 20 мМ адипиновой кислоты и 20 мМ винной кислоты. В качестве альтернативы, в частности при использовании различных соотношений компонентов, концентрация железа (III) может составлять от 20 до 500 или 1000 мМ, концентрация адипата может составлять от 10 до 150 мМ и концентрация тартрата может составлять от 10 до 250 мМ.

В случае материалов, в которых тартрат/винную кислоту используют в качестве единственного карбоксилатного лиганда, или адипат содержится в максимальной концентрации водного раствора (например, 150 мМ при комнатной температуре), можно применять ионы железа (III) в повышенной концентрации, где нижний предел составляет 80, 100 и 120 мМ, и верхний предел составляет 250, 350, 500 и 1000 мМ, необязательно с тартратом/винной кислотой в концентрации от 20 до 250 или 500 мМ.

Согласно настоящему изобретению можно применять любые способы получения гидроксидных ионов в концентрации, которая может обеспечивать поверхностные гидроксигруппы и мостиковые оксогруппы для образования материалов на основе гидроксида железа (III), модифицированного карбоксилатным лигандом. Примеры включают, но не ограничиваются ими, растворы щелочей, таких как гидроксид натрия, гидроксид калия и бикарбонат натрия.

При помощи способов согласно настоящему изобретению получают суспензию частиц, имеющих гранулометрический состав (процентное содержание частиц по объему), в котором диаметр составляет от примерно 1 до 20 нм, где основная часть частиц (в объемном распределении) имеет диаметр от примерно 2 до 10 нм. В пределах данного диапазона размеров по меньшей мере 75% наночастиц гидроксида железа (III), модифицированного карбоксилатным лигандом, предпочтительно должны иметь средний диаметр в указанном диапазоне и более предпочтительно по меньшей мере 90% наночастиц гидроксида железа (III), модифицированного карбоксилатным лигандом, должны иметь средний диаметр в указанном диапазоне. Гидродинамический размер частиц в коллоидных суспензиях может быть определен путем динамического рассеяния света (ДРС), например, с использованием Zetasizer Nano-ZS (Malvern Instruments, UK). Уменьшение размера кристаллитов материалов, выделенных из неводного растворителя, является очень незначительным, чтобы его можно было определить по динамическому рассеянию света, так как в указанном способе также определяется размер водной оболочки, окружающей повторно диспергируемые частицы. Вместо этого, следует применять ПЭМ или XRD (ослабление и/или сдвиг полосы ферригидрита).

Точные условия перемешивания и осаждения гидроксидов железа (III), модифицированных карбоксилатным лигандом, могут быть различными в зависимости от желаемых характеристик твердого материала. Типовые переменные включают:

(1) Начальный pH (т.е. pH, при котором смешивают ионы металла и частицы лиганда). В общем случае это значение отличается от значения pH, при котором происходит полимеризация по гидроксид-

группам. Предпочтительно рН является более кислотным, предпочтительно составляет менее рН 2.

(2) рН, при котором происходит полимеризация гидроксида железа (III), модифицированного карбоксилатным лигандом. Это значение всегда отличается от начального рН. Предпочтительно рН является менее кислотным и наиболее предпочтительно превышает рН 1,5 или 2.

(3) Конечный рН. Во всех случаях имеет такое значение, которое способствует осаждению и агломерации гидроксидов железа (III), модифицированных карбоксилатным лигандом, и предпочтительно имеет более высокое значение по сравнению с рН, при котором происходит полимеризация по гидроксигруппам. В указанном случае предпочтительным является конечный рН от 7,0 до 9,0, более конкретно от 7,4 до 8,5.

(4) Скорость изменения рН от начала полимеризации гидроксида железа (III), модифицированного карбоксилатным лигандом, до завершения взаимодействия. Изменение проводят в течение 24 ч, предпочтительно в течение часа и наиболее предпочтительно в течение 20 мин.

(5) Концентрации ионов металла и частиц лиганда. Несмотря на то, что концентрация ОН определяется рН при полимеризации по гидроксигруппам, общие концентрации ионов металла и частиц лиганда в системе являются фиксированными и зависят от исходных количеств в смеси и конечном объеме раствора. Как правило, они превышают 10^{-6} моль для ионов металла и частиц лиганда, и более предпочтительно превышают 10^{-3} моль. Концентрации ионов металла и частиц лиганда не зависят друг от друга и выбраны для обеспечения одной или более желаемых характеристик конечного материала.

(6) Фаза раствора. Предпочтительный раствор для указанной задачи является водным и наиболее предпочтительно представляет собой воду.

(7) Температура. Предпочтительно температура составляет более 0 и менее 100°C, как правило, более комнатной температуры (20-30°C) и менее 50 или 100°C, чаще всего температура является комнатной.

(8) Ионная сила. В способе можно применять электролит, включая, но не ограничиваясь ими, хлорид калия и хлорид натрия. Ионная сила раствора, таким образом, может определяться исключительно компонентами и условиями, отмеченными выше в пунктах (1)-(8), или добавлением электролита, количество которого может составлять до 10% (об./об.), предпочтительно до 2% и наиболее предпочтительно <1%.

После отделения осажденного материала его можно необязательно сушить перед дальнейшим использованием для включения в состав. Высушенный продукт, тем не менее, может содержать некоторое количество воды и находится в форме гидратированного гидроксида железа (III), модифицированного карбоксилатным лигандом. Специалистам в данной области техники должно быть очевидно, что на любой из стадий выделения твердой фазы, описанных в настоящей заявке, можно добавлять вспомогательные вещества, которые смешиваются с гидроксидами железа (III), модифицированными карбоксилатным лигандом, но не модифицируют первичные частицы, для оптимизации состава для осуществления предполагаемой функции материала.

Очистка и выделение гидроксидов железа (III), модифицированных карбоксилатным лигандом

Способы согласно настоящему изобретению обеспечивают промышленное получение состава гидроксида железа (III), модифицированного карбоксилатным лигандом, в частности состава, в котором содержание железа превышает количество, достигаемое при сушке в печи. Способы также позволяют отделять гидроксид железа (III), модифицированный карбоксилатным лигандом, от непрореагировавших исходных веществ, таких как свободный непрореагировавший лиганд, непрореагировавшие ионы железа (III), ионы натрия, ионы калия и/или хлоридные ионы, и побочных продуктов, таких как соли, что было невозможно в способах сушки в печи, известных из уровня техники.

Гидроксид железа (III), модифицированный карбоксилатным лигандом, согласно настоящему изобретению в общем случае имеет содержание железа, составляющее по меньшей мере 10% Fe (мас./мас.), и может иметь содержание железа по меньшей мере 15% Fe (мас./мас.) или содержание железа по меньшей мере 20% Fe (мас./мас.), или содержание железа по меньшей мере 25% Fe (мас./мас.), или содержание железа по меньшей мере 30% Fe (мас./мас.). Пониженные уровни содержания железа в общем случае связаны с наличием избытка непрореагировавшего лиганда или соли, образующейся при синтезе материалов. Выбор содержания железа в конечном составе, содержащем гидроксид железа (III), модифицированный карбоксилатным лигандом, зависит от ряда факторов, и повышенное содержание железа по сравнению с материалами, высушенными в печи, может способствовать уменьшению размера таблеток или капсул, содержащих гидроксид железа (III), модифицированный карбоксилатным лигандом, например, для упрощения введения или улучшения соблюдения пациентом схемы лечения. Специалистам в данной области техники будет очевидно, что вспомогательные вещества, содержащие лиганд(ы), который(е) может(гут) быть одинаковым(и) или отличаться от тех, что применяют в синтезе, можно смешивать с конечным продуктом для обеспечения эффективных свойств состава, включая, но не ограничиваясь ими, предотвращение агрегации или агломерации, или для изменения свойств текучести порошка на производстве или для оптимизации получения таблеток на производстве.

Как утверждалось выше, способы согласно настоящему изобретению включают перемешивание

коллоидной суспензии гидроксида железа (III), модифицированного карбоксилатным лигандом, со смешиваемым с водой неводным растворителем, как правило, с этанолом, метанолом или ацетоном или их смесями. В предпочтительном варианте реализации смешиваемый с водой неводный растворитель представляет собой этанол. Предпочтительно объемное отношение смешиваемого с водой неводного растворителя к коллоидной суспензии гидроксида железа (III), модифицированного карбоксилатным лигандом, составляет от 1:1 до 5:1. Авторы настоящего изобретения обнаружили, что добавление смешиваемых с водой неводных растворителей приводит к агрегации гидроксида железа (III), модифицированного карбоксилатным лигандом, что позволяет отделять его от избытка продуктов взаимодействия, таких как невстроенный лиганд, такой как описано выше, и затем выделять, например, путем центрифугирования или фильтрации. После выделения материала его можно сушить. Продолжительность и/или температура на стадии сушки в общем случае меньше по сравнению с сушкой в печи, известной из уровня техники, и предпочтительно стадия сушки занимает 24 ч или менее при температуре 45°C. Другие примеры смешиваемых с водой неводных растворителей описаны в https://en.wikipedia.org/wiki/List_of_water-miscible_solvents.

Соответственно согласно некоторым аспектам в настоящем изобретении можно применять смешиваемые с водой неводные растворители или их смеси, отличные от этанола, метанола и/или ацетона, и в частности, смешиваемый с водой неводный растворитель, который является нетоксичным или в целом признан безопасным (англ. generally regarded as safe, GRAS). Это означает, что смешиваемые с водой неводные растворители включают ацетон, ацетонитрил, бутанол, 1,2-бутандиол, 1,3-бутандиол, 1,4-бутандиол, диэтаноламин, диэтиленetriамин, диметилсульфоксид, этанол, этиламин, этиленгликоль, глицерин, метанол, метилдиэтаноламин, 1-пропанол, 1,3-пропандиол, 1,5-пентандиол, 2-пропанол, пропиленгликоль и триэтиленгликоль и их смеси.

Дополнительное преимущество настоящего изобретения заключается в том, что гидроксиды железа (III), модифицированные карбоксилатным лигандом, в общем случае имеют, по меньшей мере, такую же аморфность и такой же мелкий размер кристаллитов, что и материалы, известные из уровня техники, так как быстрая сушка смешиваемого с водой неводного растворителя сокращает продолжительность составления коллоида, которое иначе происходило бы при сушке водной суспензии с использованием более медленных подходов, известных из уровня техники. В целом, указанные процессы состаривания увеличивают степень кристалличности или увеличивают размер кристаллитов или снижают степень аморфности материалов. Не желая быть связанными какой-либо конкретной теорией, авторы настоящего изобретения полагают, что аморфные гидроксиды железа (III), модифицированные карбоксилатным лигандом, необходимы для хорошей пероральной биодоступности. На фиг. 14 показано, что гидроксиды железа (III), модифицированные карбоксилатным лигандом, полученные с использованием смешиваемого с водой неводного растворителя, были более мелкодисперсными и, таким образом, более аморфными по сравнению с материалами, выделяемыми путем сушки в печи или ультрафильтрации. Таким образом, материалы согласно настоящему изобретению вероятно могут иметь улучшенную биодоступность *in vivo* по сравнению с материалами, известными из уровня техники, получаемыми путем сушки в печи или ультрафильтрации.

После сушки состав гидроксида железа (III), модифицированного карбоксилатным лигандом, в общем случае имеет средний размер частиц от 1 до 20 нм, более предпочтительно от 1 до 10 нм.

Перед включением гидроксида железа (III), модифицированного карбоксилатным лигандом, например, в состав для пероральной доставки, способ может включать одну или более стадий дополнительной обработки. Примеры указанных стадий включают перемалывание или измельчение композиции гидроксида железа (III), модифицированного карбоксилатным лигандом. Затем композицию гидроксида железа (III), модифицированного карбоксилатным лигандом, можно смешивать с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами и затем перерабатывать в конечную форму для пероральной доставки, например, путем изготовления таблеток или капсул.

Составы и применение

Гидроксиды железа (III), модифицированные карбоксилатным лигандом, получаемые способами согласно настоящему изобретению, можно включать в составы для применения в качестве пищевых добавок и в частности в качестве пищевых добавок железа для терапевтического применения. Это означает, что составы можно смешивать с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, носителями, буферами, стабилизаторами или другими материалами, хорошо известными в данной области техники. Указанные материалы должны быть нетоксичными и не должны отрицательно влиять на эффективность гидроксидов железа (III), модифицированного карбоксилатным лигандом, применяемых в пищевых добавках железа.

Фактическая природа носителя или другого компонента может быть связана со способом введения композиции, которую в данном случае вводят путем желудочно-кишечной доставки, в частности пероральной доставки. Фармацевтические композиции для перорального введения могут иметь форму таблеток, капсулы, порошка, геля или жидкую форму. В некоторых случаях материалы можно применять перорально, как таковые, при этом в других вариантах реализации они могут быть обеспечены в форме, подходящей для смешения с пищей или напитком, и приниматься в таком виде. Указанный вторым спо-

соб может быть назван обогащением продукта, но в настоящем описании термины "пищевая добавка" и "введение добавки" охватывают этот способ, а также обычный способ введения пищевых добавок.

Таблетки получают путем прессования активного вещества совместно с компонентами, обеспечивающими образование таблетки и ее растворение после приема субъектом. Соответственно таблетка может включать твердый носитель, такой как желатин, или адьювант или носитель, агент, придающий сжимаемость, и/или агент, придающий текучесть. Согласно настоящему изобретению пищевая добавка железа в форме таблетки может содержать один или более гидроксидов железа (III), модифицированных карбоксилатным лигандом (например, составляющие 5-60% (мас./мас.) таблетки), и один или более наполнителей, разрыхлителей, смазывающих веществ, глидантов и связывающих веществ (например, составляющих оставшиеся 40-95% (мас./мас.) таблетки). Кроме того, таблетка может необязательно содержать одну или более оболочек, например, для модификации профиля растворения таблетки и обеспечения быстрого или замедленного высвобождения, и/или одну или более оболочек для маскировки вкуса таблетки или упрощения перорального приема субъектом.

В общем случае, капсулы получают путем заключения активного вещества внутри желатиновой оболочки. Как и в случае таблеток, капсулы могут быть предназначены для быстрого или замедленного высвобождения в зависимости от свойств оболочки или покрытия, обеспеченной(ого) поверх активного вещества. Высвобождение активного вещества можно контролировать путем модификации размера(ов) частицы активного вещества, содержащегося внутри оболочки. Капсулы в общем случае содержат твердую оболочку или мягкую оболочку. Твердые капсулы, как правило, получают с использованием желатина для инкапсулирования активного вещества такими способами, как экструзия или сферонизация. Твердые капсулы могут быть получены путем скрепления друг с другом двух оболочек, образующих конечную капсулу. Мягкие капсулы в общем случае получают путем суспендирования активного ингредиента в масле или воде и последующего образования оболочки вокруг капель жидкости. Другие компоненты капсул включают гелеобразующие агенты, растительные полисахариды, пластификаторы, например, для модуляции твердости капсулы, красители, консерванты, разрыхлители, смазывающие вещества и покровные агенты.

Гидроксиды железа (III), модифицированные карбоксилатным лигандом, применяемые согласно настоящему изобретению, которые вводят индивидууму, предпочтительно вводят в "профилактически эффективном количестве" или "терапевтически эффективном количестве" (в определенных случаях профилактику можно рассматривать как терапию), которое является достаточным для обеспечения благоприятного действия у индивидуума (например, биодоступности). Фактическое вводимое количество и скорость и продолжительность введения зависят от природы и тяжести состояния, подвергающегося лечению. Назначение способа лечения, например, выбор дозировки и т.д., входит в рамки компетенции врачей общей практики и других врачей, и, как правило, зависит от нарушения, подвергающегося лечению, состояния конкретного пациента, места доставки, способа введения и других факторов, известных практикующим врачам. Примеры способов и протоколов, отмеченных выше, можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 20-е издание, 2000, Lippincott, Williams & Wilkins. Композицию можно вводить отдельно или в комбинации с другими способами лечения одновременно или последовательно в зависимости от состояния, подвергающегося лечению.

Например, пищевые добавки железа в общем случае вводят в дозах от 100 до 250 мг Fe в день и чаще в дозах от 50 до 80 мг Fe (например, примерно 60 мг Fe) три раза в день (tds). Однократное введение дозы допустимо при использовании состава с замедленным высвобождением. При профилактическом введении добавок можно применять пониженные дозы, но желательно использовать дозы, имеющие максимально возможное содержание активного агента (железа), так как это может минимизировать размер дозы (капсулы, пилюли и т.д.). Согласно указанному аспекту в настоящем изобретении минимизировано содержание неактивных ингредиентов, таких как непрореагировавшие лиганды, в составе, что позволяет включать активный железосодержащий материал в компактную дозу для пероральной доставки.

Гидроксиды железа (III), модифицированные карбоксилатным лигандом, можно применять в качестве пищевых добавок для нутрицевтического или медицинского благоприятного действия. В данной области представлены три основных типа:

(i) Терапевтические (рецептурные) пищевые добавки, которые в общем случае вводят перорально для лечения показаний, включая железодефицитную анемию, дефицит железа и анемию хронического заболевания. Терапевтическое введение гидроксидов железа (III), модифицированных карбоксилатным лигандом, согласно настоящему изобретению можно проводить совместно с другими способами терапии, например, при сопутствующем применении эритропоэтина.

(ii) Нутрицевтические пищевые добавки (выписанные/приобретенные без назначения врача пищевые добавки), которые, как правило, предназначены для пероральной доставки.

(iii) Добавки для обогащения продуктов. Они могут иметь традиционные формы, то есть их добавляют в пищу перед приобретением, или предложенные в последнее время формы добавок для обогащения продуктов, такие как "Sprinkles", которые добавляют (как соль или перец) в пищу во время ее приема.

Для всех форм, но особенно в случае добавок для обогащения продуктов, для изготовления мате-

риала, совместимого с предполагаемым способом применения, может требоваться последующая обработка, такая как добавление защитного покрытия (например, липидного). Кроме того, любые из указанных форм пищевых добавок можно вводить совместно путем включения в материал за счет применения сопутствующего(их) материала(ов) в качестве лиганда(ов) или путем захвата/инкапсулирования указанных материалов или путем простой совместной доставки указанных материалов.

Согласно настоящему описанию одно конкретное применение гидроксидов железа (III), модифицированных карбоксилатным лигандом, включает лечение минеральной недостаточности, например дефицита железа.

Например, гидроксиды железа (III), модифицированные карбоксилатным лигандом, описанные в настоящей заявке, можно применять для доставки железа индивидууму для применения при профилактике или лечении дефицита железа или железодефицитной анемии, которые могут быть предположительно определены или диагностированы стандартными гематологическими или клиническими химическими способами. Дефицит железа и железодефицитная анемия могут возникать независимо от других состояний, например, в результате недостаточного питания или избыточного снижения уровня железа, или могут быть связаны со стрессами, такими как беременность или кормление, или связаны с заболеваниями, такими как воспалительные нарушения, раковые заболевания и почечная недостаточность. Кроме того, имеются данные о том, что пониженный эритропоэз, связанный с анемией хронического заболевания, можно увеличивать или корректировать путем эффективной системной доставки железа, и совместная доставка железа с эритропоэтином или его аналогами может быть особенно эффективной для решения проблемы пониженной эритропоэтической активности. Таким образом, в качестве дополнительного примера композиции железа (III), описанные в настоящей заявке, можно применять для доставки железа индивидууму для применения в лечении неоптимальной эритропоэтической активности, например, при анемии хронического заболевания. Анемия хронического заболевания может быть связана с состояниями, такими как почечная недостаточность, рак и воспалительные нарушения. Как отмечалось выше, дефицит железа также часто возникает при указанных нарушениях, таким образом, можно сделать вывод о том, что лечение путем введения добавок железа может решать проблему дефицита железа и/или анемии хронического заболевания.

Примеры

Материалы и способы

Центрифугирование

Выделение агломератов проводили путем центрифугирования или ультрафильтрации на центрифуге Mistral 6000 при 4500 об./мин. Идентификацию фаз проводили при 13000 об./мин на настольной центрифуге.

Идентификация фаз

Собирали гомогенную аликвоту (1 мл) суспензии и переносили в пробирку Эппендорф. Все образующиеся центрифугируемые фазы отделяли от раствора путем центрифугирования (10 мин при 13000 об./мин; настольная центрифуга). Затем определяли концентрацию железа во фракции надосадочной жидкости путем оптико-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой (ОЭС-ИСП). Для проведения различий между растворимым железом и коллоидным железом (нецентрифугируемые частицы) в надосадочной жидкости проводили ультрафильтрацию 0,7 мл аликвоты (полиэфирсульфоновая мембрана Vivaspin с границей пропускаемой молекулярной массы 3000 Да) и снова анализировали путем ОЭС-ИСП.

ПЭМ

Образец для ПЭМ готовили путем диспергирования в метаноле и нанесения по каплям непосредственно на пористую углеродную пленку-подложку для ПЭМ (сетка Cu) и сушили на воздухе. Анализ образцов проводили в микроскопе ПЭМ CM200 FEG.

XRD

Измельчали образцы и помещали в стандартные пластиковые держатели образцов. Собирали данные дифракции на дифрактометре Bruker D8 с использованием излучения Cu K α и детектора Vantec. Диапазон сканирования составлял 5-75 градусов 2 θ с шагом 0,15°; общая продолжительность сбора данных составляла 14 ч на образец.

Повторное суспендирование высушенных порошков

Порошки, полученные согласно примерам, описанным выше, повторно суспендировали в воде UHP до достижения начальной концентрации Fe (примерно 40 мМ) и определяли распределение частиц по размерам (объемное) путем динамического рассеяния света.

Исследование растворения в лизосомах

Скорость растворения в условиях имитации лизосом определяли при pH 5,0 \pm 0,1 в 10 мМ лимонной кислоте, 0,15М растворе NaCl. В исследуемый раствор добавляли материал Fe при концентрации Fe примерно 1 мМ и инкубировали в течение 360 мин при комнатной температуре. Идентификацию фаз проводили, как описано выше.

Пример 1. Синтез суспензии адипата-тарtrate гидроксида железа (II) (ИНАТ)

В лабораторный стакан, содержащий 240 мл ddH₂O, добавляли 2,7 г KCl, 0,90 г винной кислоты и 0,88 г адипиновой кислоты. Перемешивали смесь до полного растворения всех компонентов. Затем добавляли 100 мл раствора железа (III) (200 мМ FeCl₃·6H₂O, 0,5 мл конц. HCl в 60 мл ddH₂O). Конечная концентрация железа в растворе составляла 40 мМ, содержание KCl составляло 0,9% (мас./об.), и pH был ниже 2,0. В полученную смесь по каплям добавляли NaOH (5М раствор NaOH в ddH₂O) при постоянном перемешивании до достижения 7,4 < pH < 8,5. Это приводило к получению суспензии, содержащей небольшие коллоидные частицы (см. фиг. 1) и не содержащей агломераты. Способ проводили при комнатной температуре (20-25°C).

Пример 2. Сушка в печи суспензии ИНАТ (пример сравнения)

Суспензии, полученные согласно примеру 1, сушили в воздушной атмосфере в печи при 45°C. Для сушки, как правило, требовалась примерно неделя (4-14 дней в зависимости от осушаемого объема). Высушенный материал перемалывали вручную или измельчали на шаровой мельнице.

Пример 3. Сушка в печи суспензии ИНАТ после ультрафильтрации

Продукты взаимодействия, отличные от ИНАТ, и фракцию несвязанного лиганда удаляли из суспензии ИНАТ путем ультрафильтрации (ультра-фильтры емкостью 20 мл с ПЭС мембраной; граница пропускаемой массы 3000 Да). Ультрафильтрацию проводили путем переноса 20 мл суспензии ИНАТ (полученной согласно примеру 1) и перемешивания при 4500 об./мин, пока не оставалось менее 2 мл коллоидного концентрата. Затем отбрасывали ультрафильтрат (содержащий неколлоидные частицы) и разбавляли концентрат до 20 мл при помощи ddH₂O. Полученную суспензию снова ультрафильтровали при 4500 об./мин и также отбрасывали полученный ультрафильтрат. Наконец, коллоидный концентрат, не содержащий карбоксилаты, переносили в чашку Петри и сушили в печи при 45°C (3 дня).

Выделение из этанола

Суспензию ИНАТ, полученную согласно примеру 1, разбавляли этанолом в отношении 1:2 (15 мл ИНАТ + 30 мл этанола). Добавление этанола приводило к немедленной агломерации коллоидных частиц, и полученные агломераты центрифугировали при 4600 об./мин в течение 10 мин. Затем отбрасывали надосадочную жидкость и сушили осадок, содержащий агломераты ИНАТ, в течение 24 ч в печи при 45°C.

Пример 5. Выделение из метанола

Использовали тот же способ, что и при выделении из этанола, с тем исключением, что использовали метанол.

Пример 6. Выделение из ацетона

Использовали тот же способ, что и при выделении из этанола, с тем исключением, что использовали ацетон.

Пример 7. Синтез концентрированной суспензии ИНАТ (200 мМ железа)

В лабораторный стакан, содержащий 800 мл ddH₂O, добавляли 15,01 г винной кислоты и 14,61 г адипиновой кислоты. Перемешивали смесь и умеренно нагревали до полного растворения всех компонентов. После охлаждения раствора карбоксилатов до комнатной температуры добавляли 200 мл раствора железа (III) (54,06 г FeCl₃·6H₂O в 200 мл ddH₂O). Конечная концентрация железа в полученном растворе составляла 200 мМ, и pH был ниже 1,5. Затем в полученную смесь по каплям добавляли NaOH (5М раствор NaOH в ddH₂O) при постоянном перемешивании до достижения 7,8 < pH < 8,5. Это приводило к получению темной суспензии. Способ проводили при комнатной температуре (20-25°C).

Пример 8. Выделение концентрированного ИНАТ из этанола

Суспензию ИНАТ, полученную в примере 7, разбавляли 2 л этанола. Добавление этанола приводило к немедленной агломерации коллоидных частиц, и полученные агломераты центрифугировали при 4600 об./мин в течение 10 мин. Затем отбрасывали надосадочную жидкость и сушили осадок, содержащий агломераты ИНАТ, в течение 24 ч в печи при 45°C.

Пример 9. Определение характеристик концентрированного ИНАТ, выделенного путем осаждения из этанола

Аликвоту конечной суспензии, полученной согласно примеру 7, разбавляли 1:5 (примерно 30 мМ) и определяли размер частиц и фазовое распределение перед осаждением из этанола (фиг. 15 и 16; обозначение на легенде "исходный"). Порцию порошка после выделения из этанола и сушки в печи суспензии, полученной выше (согласно примеру 8), повторно суспендировали в концентрации примерно 30 мМ (0,3682 г в 50 мл воды). Затем определяли размер частиц и фазовое распределение в полученной суспензии (фиг. 15 и 16; обозначение на легенде "повторно суспендированный"), было показано, что материал при повторном суспендировании достигал исходного размера частиц и фазового распределения. Было определено, что содержание железа в сухом порошке составляло 22,4±0,4% (мас./мас.).

Результаты

Адипат-гартрат гидроксида железа (ИНАТ), как было описано ранее, получали в виде суспензии небольших коллоидных частиц оксигидроксида железа (фиг. 1; пример 1).

Указанные материалы представляют собой частицы на основе ферригидрита, где минеральная фаза гидроксида железа разрушена главным образом тартратными лигандами (фиг. 2). На момент подачи заправки сухие материалы ИНАТ получали путем простого выпаривания воды из суспензии (согласно приме-

ру 2). Тем не менее, этот процесс является продолжительным и энергозатратным. Кроме того, как утверждалось выше, "захват" несвязанных карбоксилатных лигандов в конечном порошке приводит к образованию составов с низким содержанием железа (т.е. требуется применение крупных пилюль). В качестве альтернативы для удаления несвязанных растворимых частиц перед сушкой можно применять ультрафильтрацию (фиг. 2), в результате чего содержание железа увеличивается (табл. 1), но эта стратегия также является затратной и ее непросто реализовать в промышленном масштабе.

В противоположность этому способ выделения из этанола, описанный в настоящей заявке, является быстрым и дешевым, но при этом также уменьшает содержание несвязанных частиц в материалах (фиг. 4) и увеличивает содержание железа (табл. 1). Важно отметить, что несмотря на уменьшение содержания карбоксилатов, минеральная фаза материалов (т.е. ферригидрит), выделенных из этанола, все равно разрушается (фиг. 5-7), и кристаллиты являются очень мелкими (фиг. 14). Разрушение минеральной фазы приводит к увеличению химической лабильности материалов на основе оксигидроксида железа, что определяет их способность высвобождать биодоступное железо. Таким образом, приемлемое разрушение минеральной фазы ИНАТ, выделенного из этанола, было дополнительно подтверждено в исследовании растворения в лизосомах *in vitro*. Было показано, что скорости растворения высушенных в печи, ультрафильтрованных и выделенных из этанола материалов на основе ИНАТ имеют схожие профили, но при этом материалы согласно настоящему изобретению растворяются быстрее по сравнению с соответствующими материалами, высушенными в печи (фиг. 8), что связано с более мелким размером первичных кристаллитов.

Таблица 1. Содержание железа (определенное путем ОЭС-ИСП) в материалах ИНАТ, выделенных согласно различным стратегиям

Материал	% Fe (масс./масс.)
Регулярный ИНАТ (пример 2)	7,45 ± 0,1
ИНАТ после ультрафильтрации (пример 3)	37,64 ± 0,01
ИНАТ после выделения из этанола (пример 4)	26,5 ± 0,1

Высокая продолжительность существующего способа сушки в печи (пример 2) также приводит к образованию нежелательной фракции неразрушаемых агрегатов, которые повторно не суспендируются в воде (фиг. 9), и, таким образом, не могут быть источником биодоступного железа. В противоположность этому при повторном добавлении воды материалы, выделенные из этанола, суспендируются полностью (фиг. 10) до частиц с исходным размером (фиг. 11). Это является очень неожиданным, так как содержание карбоксилатов, которые сохраняют стабильность указанных суспензий за счет электростатического отталкивания, значительно понижается в способе выделения из этанола, хотя в данной области техники считается, что они являются существенными для диспергирования частиц. Таким образом, способ обеспечивает получение материалов, имеющих несколько преимуществ по сравнению с материалами ИНАТ, известными из уровня техники: в целом, он приводит к получению оксигидроксида железа (III), модифицированного карбоксилатным лигандом, с еще более мелким размером первичных частиц, которые быстрее растворяются в условиях лизосом, и, таким образом, можно ожидать что они имеют повышенную биодоступность; он предотвращает агрегацию и/или агломерацию фракции высушенного материала; и уменьшение содержания карбоксилатов в материалах приводит к увеличению общего процентного содержания железа, присутствующего в материалах, в пересчете на массу.

В экспериментах, описанных выше, также было показано, что другие смешиваемые с водой неводные растворители, в частности ацетон (фиг. 12) и метанол (фиг. 13), можно применять вместо этанола.

Содержание карбоксилатов в выделенном из этанола ИНАТ

Перед синтезом с использованием этанола ИНАТ (согласно примеру 1) имел отношение лиганд:железо 0,5:1 в случае адипата и тартрата. Анализ содержания карбоксилатов в материале, выделенном из этанола (полученном согласно примеру 4), показал, что отношение тартрат:железо снижалось только до 0,40:1, при этом отношение адипат:железо снижалось до 0,09:1. Не желая быть связанными какой-либо конкретной теорией, полагают, что содержание карбоксилатов в выделенном из этанола ИНАТ может являться показателем повышенного уровня ассоциации и/или модификации оксигидроксида минерала тартратом по сравнению с адипатом.

Ссылки:

Содержание следующих документов явным образом включено в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылок для всех задач.

Pereira et al., *Nanomedicine*, 10(8): 1877-1886, 2014, doi: [10.1016/j.nano.2014.06.012](https://doi.org/10.1016/j.nano.2014.06.012)

Aslam et al., Ferroportin mediates the intestinal absorption of iron from a nanoparticulate ferritin core mimetic in mice. *FASEB J.* 28(8):3671-3678, 2014.

Powell et al., A nano-disperse ferritin-core mimetic that efficiently corrects anaemia without a luminal iron redox activity. *Nanomedicine*, 10(7):1529-1538, 2014.

WO 2008/096130.

<http://www.rsc.org/chemistryworld/2014/12/solving-iron-solubility-problem-profile-mrc>

Heinrich. Bioavailability of trivalent iron in oral preparations. *Arzneimittelforschung/Drug Research* 1978; 25(3): 420-426.

Geisser & Müller, Pharmacokinetics of iron salts and ferric hydroxide-carbohydrate complexes. *Arzneimittelforschung/Drug Research*, 37 (1): 100-104, 1987.

Nielsen et al., Bioavailability of iron from oral ferric polymaltose in humans. *Arzneimittelforschung/Drug Research*, 44(1): 743-748, 1994.

Патент США №3076798.

Заявка на патент США №2006/0205691.

WO 2003/092674.

WO 2006/037449.

Harvey et al., Ferric trimaltol corrects iron deficiency anaemia in patients intolerant to iron. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 12(9):845-848, 1998.

WO 2003/097627.

WO 2004/074444.

Заявка на патент США №2008/0274210.

Bobtelsky M and Jordan J. The structure and behavior of ferric tartrate and citrate complexes in dilute solutions. *J.A.C.S.*, 69: 2286-2290, 1947.

Патент США №3821192.

WO 2005/094203.

WO 2005/000210.

Заявка на патент США №2005/0256328

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения состава гидроксида железа (III), модифицированного карбоксилатным лигандом, включающий

перемешивание коллоидной водной суспензии гидроксида железа (III), модифицированного карбоксилатным лигандом, в смешиваемом с водой неводном растворителе с агломерацией гидроксида железа (III), модифицированного карбоксилатным лигандом, причем указанный смешиваемый с водой неводный растворитель выбран из этанола, метанола и/или ацетона;

выделение агломератов гидроксида железа (III), модифицированного карбоксилатным лигандом; и сушку гидроксида железа (III), модифицированного карбоксилатным лигандом с получением состава гидроксида железа (III), модифицированного карбоксилатным лигандом, где карбоксилатный лиганд

выбран из одного или более карбоксилатов карбоновых кислот, выбранных из адипатного, тартратного, глутаратного, малатного, сукцинатного, аспартатного, пимелатного, цитратного, лактатного и бензоатного;

причем указанный гидроксид железа (III), модифицированный карбоксилатным лигандом, имеет трехмерную полимерную структуру, в которой оксо- или гидроксигруппы в гидроксиде железа (III) замещены карбоксилатными лигандами таким образом, что некоторая часть лигандов встраивается в твердую фазу в результате образования связей металл-лиганд.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанная трехмерная полимерная структура гидроксида железа (III), модифицированного карбоксилатным лигандом, является такой, что замещение оксо- или гидроксигрупп на карбоксилатные лиганды происходит случайным образом.

3. Способ по любому из пп.1, 2, отличающийся тем, что указанный способ дополнительно включает начальные стадии перемешивания раствора соли железа (III) и одного или более лигандов в форме карбоновой кислоты или карбоксилатных лигандов и увеличения pH раствора с образованием коллоидной суспензии гидроксида железа (III), модифицированного карбоксилатным лигандом.

4. Способ по п.3, отличающийся тем, что pH увеличивают путем добавления щелочи.

5. Способ по п.4, отличающийся тем, что щелочь представляет собой гидроксид натрия.

6. Способ по любому из пп.3-5, отличающийся тем, что pH увеличивают до значения в диапазоне от 7,0 до 9,0.

7. Способ по любому из пп.3-6, отличающийся тем, что pH увеличивают до значения в диапазоне от 7,4 до 8,5.

8. Способ по любому из пп.1-7, отличающийся тем, что указанный состав гидроксида железа (III), модифицированного карбоксилатным лигандом, содержит адипатный и тартратный лиганды или тартратный и сукцинатный лиганды или сукцинатный и адипатный лиганды.

9. Способ по п.8, отличающийся тем, что указанные лиганды и ионы железа (III) присутствуют в мольном отношении 1:1:2 (тартрат:адипат:Fe), 1:1:2 (тартрат:сукцинат:Fe) или 1:1:2 (сукцинат:адипат:Fe).

10. Способ по любому из пп.3-9, отличающийся тем, что на стадии образования гидроксида железа (III), модифицированного карбоксилатным лигандом, концентрация соли железа (III) составляет от 20 до 1000 мМ, концентрация адипиновой кислоты составляет от 10 до 150 мМ и концентрация винной кислоты составляет от 10 до 500 мМ.

11. Способ по любому из пп.3-10, отличающийся тем, что на стадии образования гидроксида железа (III), модифицированного карбоксилатным лигандом, концентрация соли железа (III) составляет от 20 до 80 мМ, концентрация адипиновой кислоты составляет от 10 до 40 мМ и концентрация винной кислоты составляет от 10 до 40 мМ.

12. Способ по любому из пп.3-11, отличающийся тем, что на стадии образования гидроксида железа (III), модифицированного карбоксилатным лигандом, концентрация соли железа (III) составляет примерно 40 мМ, концентрация адипиновой кислоты составляет примерно 20 мМ и концентрация винной кислоты составляет примерно 20 мМ.

13. Способ по любому из пп.3-12, отличающийся тем, что на стадии образования гидроксида железа (III), модифицированного карбоксилатным лигандом, концентрация соли железа (III) составляет примерно 200 мМ, концентрация адипиновой кислоты составляет примерно 100 мМ и концентрация винной кислоты составляет примерно 100 мМ.

14. Способ по любому из пп.1-7, отличающийся тем, что указанный состав гидроксида железа (III), модифицированного карбоксилатным лигандом, содержит тартрат/винную кислоту в качестве лиганда.

15. Способ по любому из пп.1-14, отличающийся тем, что объемное отношение смешиваемого с водой неводного растворителя к коллоидной суспензии гидроксида железа (III), модифицированного карбоксилатным лигандом, составляет от 1:1 до 5:1.

16. Способ по любому из пп.1-15, отличающийся тем, что указанный смешиваемый с водой неводный растворитель представляет собой этанол.

17. Способ по любому из пп.1-16, отличающийся тем, что стадию сушки проводят в течение 24 ч или менее при 45°C.

18. Способ по любому из пп.1-17, отличающийся тем, что на стадиях агрегации суспензии и выделения агломератов гидроксида железа (III), модифицированного карбоксилатным лигандом, происходит удаление непрореагировавших соли железа (III) и/или одной или более карбоновых кислот, указанных в п.1.

19. Способ по любому из пп.1-18, отличающийся тем, что указанный состав гидроксида железа (III), модифицированного карбоксилатным лигандом, имеет средний размер частиц от 1 до 10 нм.

20. Способ по любому из пп.1-19, дополнительно включающий стадию перемалывания или измельчения состава гидроксида железа (III), модифицированного карбоксилатным лигандом.

21. Фармацевтическая композиция для лечения анемии, содержащая состав гидроксида железа (III), модифицированного карбоксилатным лигандом, получаемый способом согласно любому из пп.1-20 и одно или более фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

22. Композиция по п.21, изготовленная в форме таблеток или капсул.

23. Композиция по любому из пп.21, 22, отличающаяся тем, что приготовлена в виде лекарственного средства для пероральной доставки.

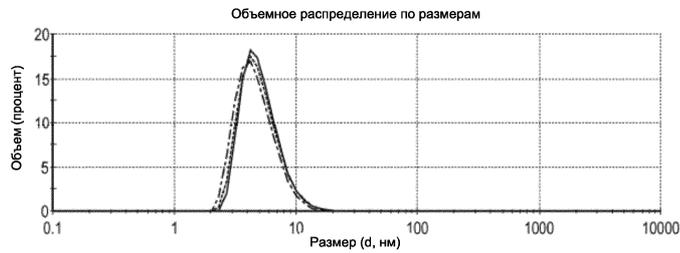
24. Пищевая добавка железа в виде таблетки, капсулы или порошка, содержащая состав гидроксида железа (III), модифицированного карбоксилатным лигандом, получаемая способом по любому из пп.1-20, для лечения железодефицитной анемии, дефицита железа и хронической анемии.

25. Состав на основе гидроксида железа (III), модифицированного карбоксилатным лигандом, получаемый способом по любому из пп.1-20, для лечения железодефицитной анемии, дефицита железа и хронической анемии, при диспергировании которого в воде в концентрации 40 мМ Fe образуется микро-дисперсная фракция железа (III), составляющая менее 3,0% от общего количества железа, присутствующего в составе.

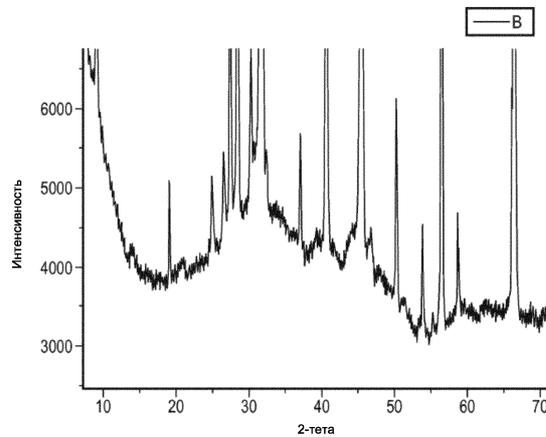
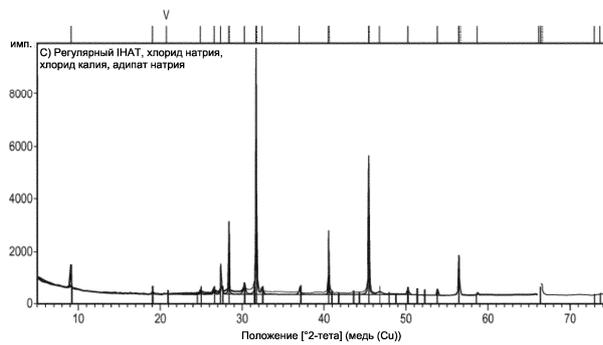
26. Применение пищевой добавки железа в виде таблетки, капсулы или порошка по п.24 для лечения железодефицитной анемии, дефицита железа и хронической анемии.

27. Применение состава на основе гидроксида железа (III), модифицированного карбоксилатным лигандом, по п.25 для лечения железодефицитной анемии, дефицита железа и хронической анемии.

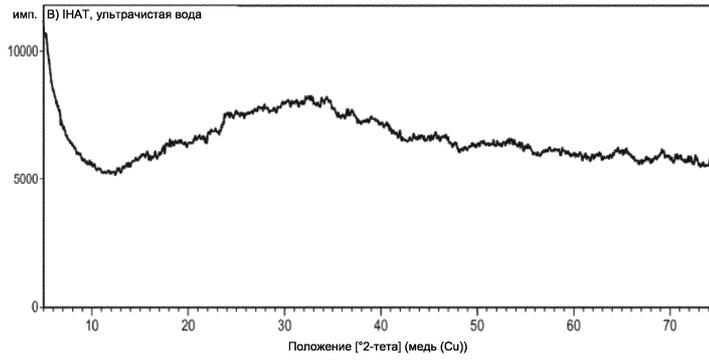
28. Пищевая добавка железа в виде таблетки, капсулы или порошка по п.24 или состав на основе гидроксида железа (III), модифицированного карбоксилатным лигандом, по п.25, приготовленные в виде лекарственного средства для пероральной доставки.



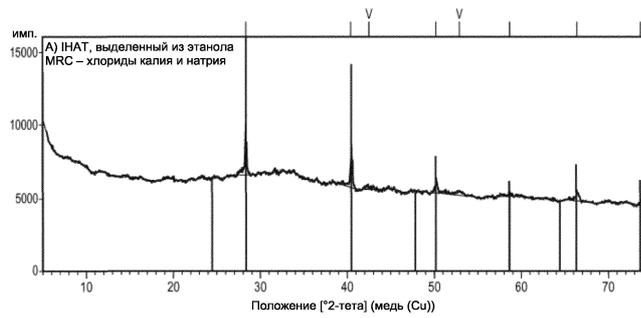
Фиг. 1



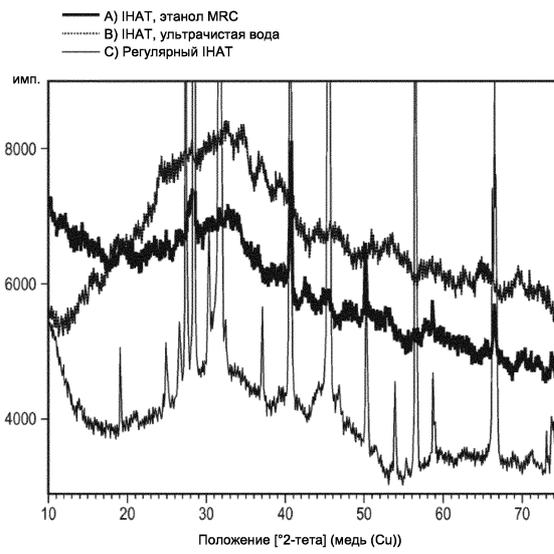
Фиг. 2



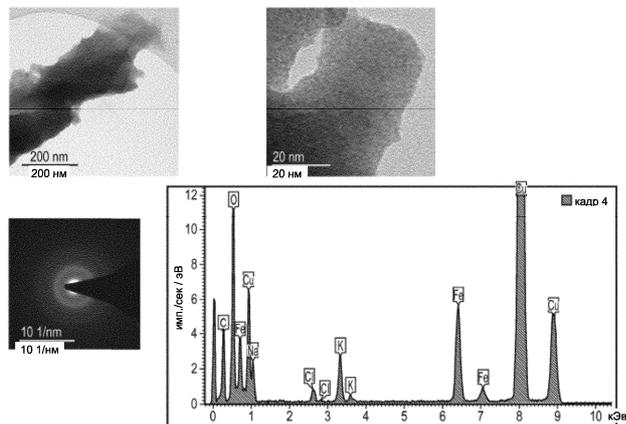
Фиг. 3



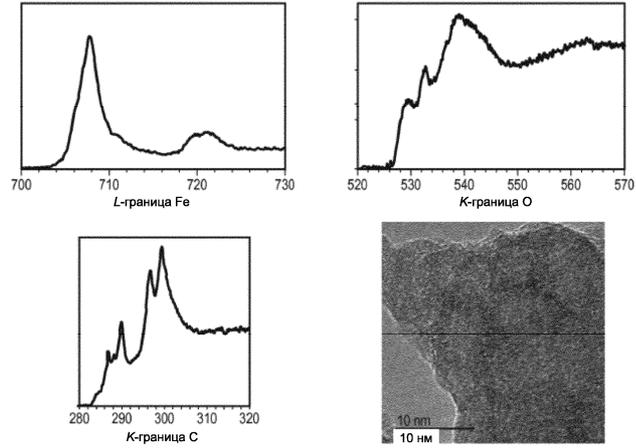
Фиг. 4



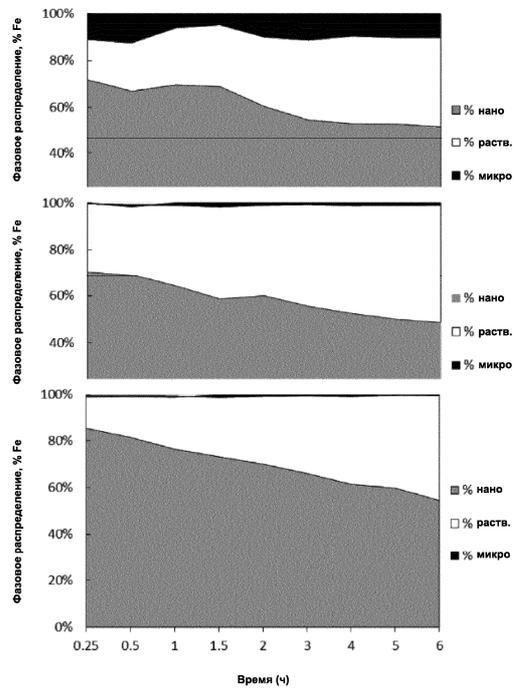
Фиг. 5



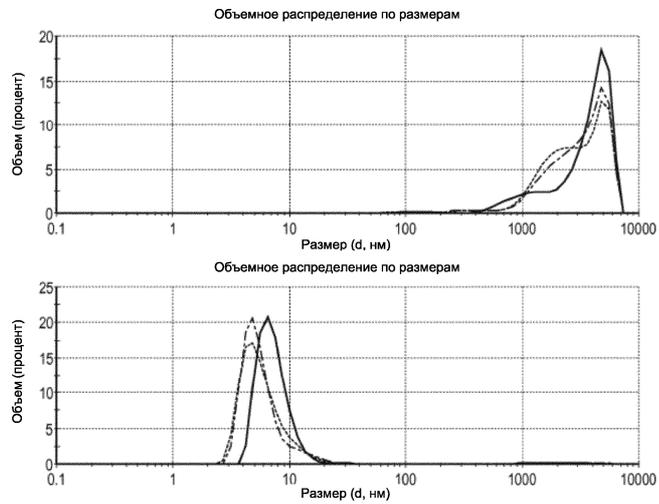
Фиг. 6



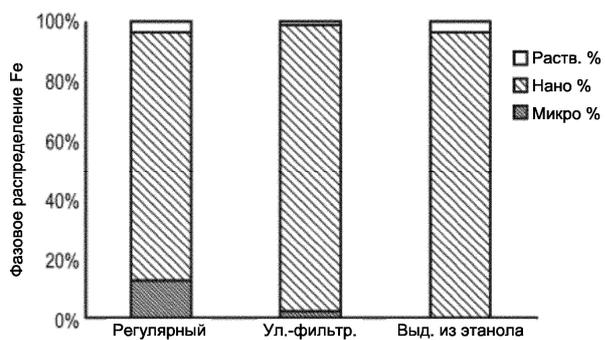
Фиг. 7



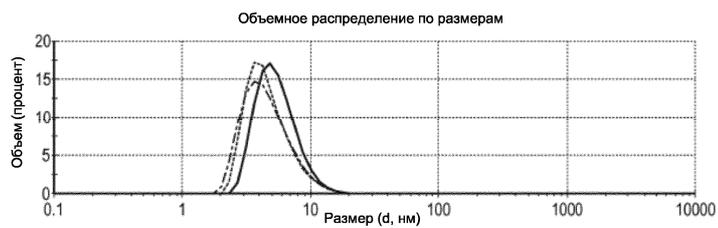
Фиг. 8



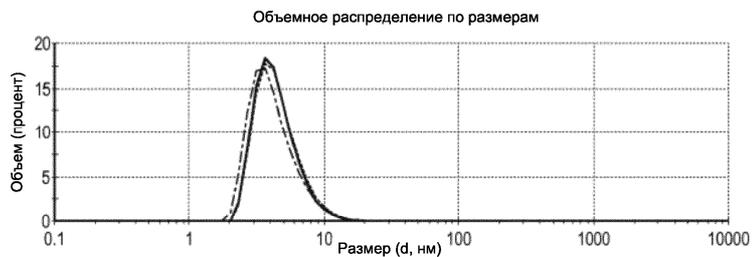
Фиг. 9



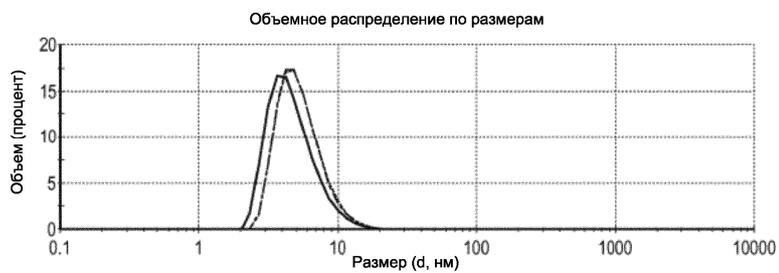
Фиг. 10



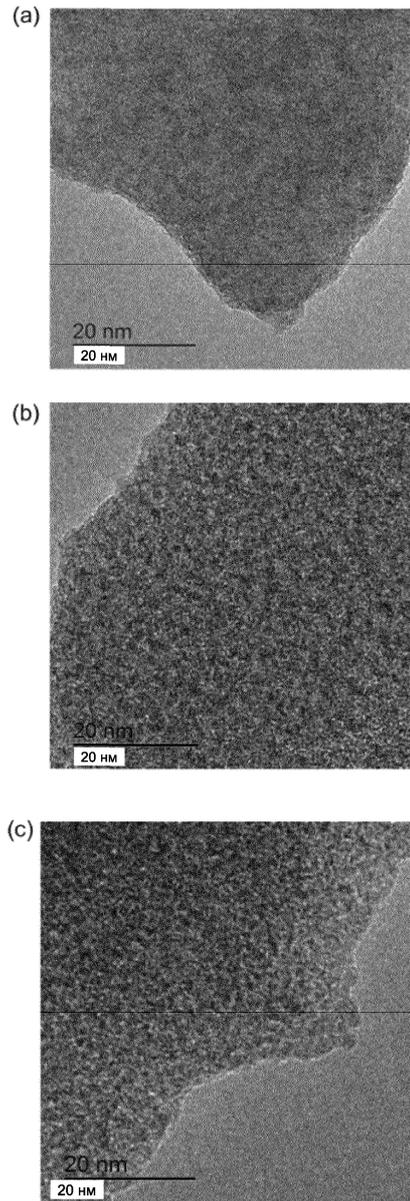
Фиг. 11



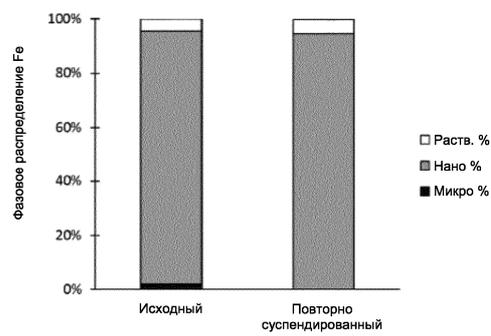
Фиг. 12



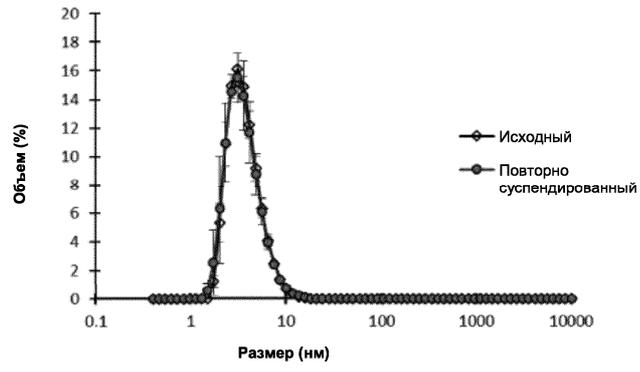
Фиг. 13



Фиг. 14



Фиг. 15



Фиг. 16

