

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202090276 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2020.11.16

(22) Дата подачи заявки  
2019.03.04

(51) Int. Cl. A23L 33/17 (2016.01)  
A23L 33/00 (2016.01)  
A23L 33/10 (2016.01)  
A23L 33/18 (2016.01)  
A23L 33/19 (2016.01)  
A61P 25/00 (2006.01)  
A61P 3/00 (2006.01)  
A61K 38/40 (2006.01)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АНЕМИИ

(31) 201821008809

(32) 2018.03.09

(33) IN

(86) РСТ/IB2019/051706

(87) WO 2019/171236 2019.09.12

(71) Заявитель:  
ФРИМЛАЙН ПРАЙВЕТ ЛИМИТЕД  
(IN)

(72) Изобретатель:  
Сингх Анкит Шиам, Мишра  
Ведпракаш, Тонгра Неелима (IN)

(74) Представитель:  
Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции/препарату для применения при лечении железодефицитной анемии (IDA), анемии воспаления (AOI) и нейродегенеративных заболеваний. Более конкретно, изобретение относится к фармацевтической композиции/препарату, содержащей синергетическую комбинацию лактоферрина и гуанозинового нуклеотида или их фармацевтически приемлемой соли. В заявке также представлены различные лекарственные формы и способы их получения.

A1

202090276

202090276

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-561532EA/042

### **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АНЕМИИ**

#### Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции/препарату для применения при лечении железодефицитной анемии (IDA), анемии воспаления (AOI) и нейродегенеративных заболеваний. Более конкретно, изобретение относится к фармацевтической композиции/препарату, содержащей синергетическую комбинацию лактоферрина (LF) и одного или нескольких природных гуанозиновых нуклеотидов или их фармацевтически приемлемой соли. Изобретение также предоставляет различные составы и способы их получения.

#### Уровень техники изобретения

Анемия обычно относится к состоянию, при котором общее количество эритроцитов или гемоглобина в крови уменьшается. Анемия, вызванная недостатком железа, известна как железодефицитная анемия (IDA). IDA относится к состоянию, когда в организме недостаточно железа для выработки достаточного количества гемоглобина. В таких условиях кровь не может нести достаточно кислорода к тканям по всему организму и кровообращению. Эта анемия обычно вызвана кровопотерей, недостаточным потреблением пищи и/или плохим усвоением железа из самой пищи. Случаи сильной потери крови могут включать сильное кровотечение во время менструации, во время родов, маточных фиброидов, язвы желудка, рак толстой кишки, кровотечение из мочевыводящих путей и т.п. Помимо этих условий, может произойти плохое усвоение железа из-за таких состояний, как болезнь Крона или обходной желудочный анастомоз.

Очень часто IDA развивается во время беременности или из-за недостаточного поглощения железа или вследствие гормональных изменений. Причина дефицита может быть связана с изменениями в организме во время беременности в связи с ростом ребенка. Также важно, чтобы у женщины увеличивался объем крови, при беременности. Вместе с тем, обычная женщина будет иметь около пяти литров крови, когда она не беременна, ей нужно от семи до восьми литров крови, когда она приближается к сроку. Следовательно, для производства дополнительных клеток крови требуется много железа, витамина B12 и фолата, чтобы получить весь необходимый гемоглобин. К сожалению, железо трудно усваивается и трудно образуется гемоглобин. Поэтому многие женщины становятся анемичными во время беременности и нуждаются в дополнительных добавках железа.

Опрос показал, что IDA затронула около 1,48 миллиарда человек в 2015 году. По оценкам, нехватка железа в рационе вызывает примерно половину всех случаев анемии в мире. Чаще всего страдают женщины и маленькие дети. В 2015 году анемия из-за дефицита железа привела к смерти около 54000 человек - по сравнению с 213000 человек в 1990 году. Младенцы и дети, рожденные от женщин с избыточной массой тела, более склонны к развитию хронических заболеваний, таких как астма и диабет. Было показано, что гепсидин, регулятор гомеостаза железа, чрезмерно экспрессируется при ожирении и

коррелирует с низким уровнем железа у лиц с избыточной массой тела. Железо достигает плода посредством активного транспорта в плаценте, и гепсидин, как известно, является одним из регуляторов этого процесса. Кроме того, ожирение приводит к хронической сверхэкспрессии гепсидина как последующему эффекту хронического воспаления слабой степени. В частности, ожирение приводит к повышению уровней интерлейкина (IL)-6 и IL-1, которые активируют гепсидин. Точно так же ожирение у матери связано с нарушением переноса железа к плоду. Это связано с влиянием хронической провоспалительной среды и повышенными уровнями гепсидина.

Во время беременности гипоферремия и IDA представляют собой фактор риска для здоровья матери и ребенка. Как в промышленно развитых, так и в развивающихся странах гипоферремия и IDA во время беременности широко распространены из-за увеличения потребности в железе, увеличения объема крови и развития плодной части плаценты (см., например, Umbreit, Am. J. Hematol. 78:225-31 (2005); School, Am. J. Clin. Nutr. 81: 1218-22 (2005)). В дополнение к повышенным рискам для матерей, анемия, связанная с беременностью, приводит к преждевременным родам, замедлению роста плода, низкой массе тела при рождении и низкому состоянию здоровья новорожденных. По оценкам, во всем мире 41,8% беременных женщин страдают анемией, и предполагается, что, по меньшей мере, половина этого бремени анемии обусловлена дефицитом железа.

Соответственно, существует потребность в безопасных и эффективных способах лечения беременных женщин для обеспечения потребности в железе, а также для предотвращения или лечения гипоферремии и IDA. Это также существенно необходимо для снижения уровня смертности из-за таких недостатков.

В общем, у человека существует суточная потребность в ~25 мг железа, почти 80% которого используется в процессе эритропоэза. Небольшая часть этого железа обеспечивается всасыванием из пищи (~1-2 мг), в то время как большая часть обеспечивается рециркуляцией железа из стареющих эритроцитов через макрофаги в печени, селезенке и костном мозге. Соответственно, циркулирующий пул железа содержит только ~10% (~3 мг) суточной потребности для эритропоэза, и, поэтому, он осуществляется каждые 2-3 ч. Рециркуляция железа в основном осуществляется ретикуло-эндотелиальными макрофагами, которые фагоцитируют стареющие эритроциты, а затем экспортируют железо посредством ферропортина (FPN) обратно в циркулирующий пул железа, связанного с Tf. Избыток железа также хранится в гепатоцитах. Гепсидин регулирует системный баланс железа, индуцируя деградацию ферропортина для ингибирования абсорбции железа из двенадцатиперстной кишки и высвобождение железа из запасов макрофагов и гепатоцитов.

Во время беременности средние потребности: базальное железо (280 мг), увеличение количества эритроцитов (570 мг), перенос к плоду (200-350 мг), плацента (50-150 мг), кровопотеря при родах (100-250 мг). После вычитания количества железа, сохраненного при аменорее (240-480 мг), при беременности дополнительно необходимы 500-600 мг или 4-6 мг/день поглощенного железа. Поскольку всасывание составляет менее

10% (3-4% в диетах с низкой биодоступностью), для всасывания минимум 4-6 мг, по меньшей мере 40-60 мг железа должно быть доступно в рационе. Поскольку диета сама по себе не может удовлетворить эту потребность, весьма важно обеспечить эту потребность с помощью дополнительных препаратов железа.

Гомеостаз железа жестко регулируется поглощением, хранением и транспортировкой железа. Всасывание железа происходит в проксимальной части двенадцатиперстной кишки и включает в апикальном участке энтероцитов восстановление ионов трехвалентного железа с помощью ферриредуктазы (дуоденальный цитохром В, DCYTB), апикальное поглощение и трансклеточный перенос через транспортер двухвалентного металла 1 (DMT1), хранение в ферритине и, наконец, базолатеральный отток переносчика железа ферропортина. Ферропортин, единственный известный клеточный экспортер железа из тканей в кровь, был обнаружен во всех типах клеток, участвующих в экспорте железа, включая энтероциты, гепатоциты, плацентарные клетки и макрофаги, которые ежедневно перерабатывают 20 мг железа из лизированных эритроцитов для эритропоэза.

Другим важным компонентом системного гомеостаза железа является гепсидин, циркулирующий пептидный гормон, синтезируемый гепатоцитами в условиях нагрузки железа и секретируемый в плазме и моче. Гепсидин регулирует поступление железа в плазму через ферропортин. Связывание гепсидина с ферропортином вызывает образование комплекса гепсидин-ферропортин, что приводит к фосфорилированию, интернализации и деградации ферропортина в лизосомах. Следовательно, экспорт железа затруднен и хранение цитозольного железа в ферритине усиливается. Нарушения гомеостаза железа, по-видимому, возникают из-за дисрегуляции гепсидина и/или ферропортина. Хорошо известно, что нагрузка железа и интерлейкин-6 (IL-6) повышают транскрипцию гена гепсидина в гепатоцитах.

Пациенты с хроническими инфекциями, такими как хронические воспалительные заболевания и рак, обычно имеют «анемию хронического заболевания/воспаления» (ACD/AOI). Поскольку воспаление увеличивает продукцию интерлейкина-6 и, следовательно, увеличение содержания гепсидина блокирует высвобождение железа макрофагами, а также абсорбцию железа в кишечнике, что приводит к дисрегуляции железа с гипоферемией и анемией, связанной с воспалительными заболеваниями. Кроме того, ожирение также можно рассматривать как хроническое воспалительное состояние, которое может вызвать гипосидеремию. У пациентов, страдающих анемией при хроническом заболевании почек (CKD), это происходит главным образом из-за недостатка эритропоэтина (ЕРО - опосредованно влияет на гомеостаз железа). Поскольку функция почек (то есть экскреция) играет важную роль в клиренсе гепсидина, одновременно дисфункция почек приводит к снижению клиренса гепсидина, и, следовательно, накопление гепсидина приводит к развитию гипосидемической анемии.

Уровень гепсидина также увеличивается вместе с CKD независимо от воспалительного состояния. Гемохроматоз может характеризоваться низкой продукцией

гепсидина, которая увеличивает кишечную абсорбцию железа и высвобождение железа макрофагами, что неизбежно приводит к прогрессирующему накоплению железа в тканях. При хронических заболеваниях высокая продукция гепсидина ингибирует высвобождение железа из макрофагов и кишечную абсорбцию железа, что, следовательно, вызывает анемическое состояние.

Существующее лечение и недостатки:

Пероральные препараты железа коммерчески доступны либо в лекарственной форме быстрого высвобождения и/или в лекарственных формах с контролируемым высвобождением.

Лекарственные формы быстрого высвобождения препарата железа обычно включают "быстрорастворимую" соль железа, которая значительно более растворима в воде и желудочно-кишечных жидкостях, чем другие соли и металлические формы железа. Введение лекарственных форм быстрого высвобождения препарата железа может вызывать чрезмерно высокие максимальные ( $C_{\max}$ ) концентрации железа в крови ( $C$ ), т.е.  $C_{\max}$ , в течение короткого периода времени ( $T$ ) между введением и достижением  $C_{\max}$ , т.е.  $T_{\max}$ . Соответственно, лекарственные формы быстрого высвобождения препарата железа могут вызывать неприятные, вредные или даже смертельные побочные эффекты. Такие побочные эффекты могут включать раздражение желудка, запор и отравление железом.

Кроме того, абсорбция препаратов железа из желудочно-кишечного тракта снижается в присутствии двухвалентных не содержащих железо минеральных добавок, таких как магний и кальций. Хотя широкий спектр соединений железа продается для лечения дефицита железа, его результатов и профилактики таких железодефицитных состояний, уровень поглощения железа организмом из этих соединений часто является довольно низким, что требует введения относительно высоких доз соединения. Введение высокой дозы плохо всасываемых комплексов железа может вызвать сидероз стенки кишки и различные побочные эффекты, такие как тошнота, рвота, запор, диарея, желудочно-кишечный дискомфорт, одышка, потеря веса, головные боли, головокружение, анорексия, усталость, темная моча, изжога, темные зубы, темный стул и плотные с неприятным запахом каловые массы.

Лекарственные формы с контролируемым высвобождением препарата железа были разработаны в попытке уменьшить побочные эффекты, такие как отмеченные выше, обычно связанные с известными препаратами с добавками железа. В лекарственных формах с контролируемым высвобождением препарата железа обычно используют соль железа (II), инкапсулированную в или смешанную с матрицей, модифицирующей скорость высвобождения, соль железа (III), карбонильное железо или другое металлическое железо с природной плохой растворимостью, кристаллический оксид железа, соль железа или карбонильные комплексы железа с белком, модифицирующим скорость высвобождения, аминокислотой, органической кислотой, природным полимером, анионным комплексообразующим агентом или синтетическим полимером. Препараты железа, предназначенные для обеспечения «замедленной доставки» железа,

были связаны с неприятными вкусами и запахами, тошнотой, раздражением желудка и образованием газов.

Лекарственные формы железа для парентерального применения требуются тем, кто не переносит лекарственные формы железа для перорального применения или нуждается в быстрой коррекции анемии (тяжелая анемия в последний месяц беременности) и в тех случаях, когда пероральная терапия оказалась неудачной. Парентеральные формы железа можно вводить внутримышечно (в/м) или внутривенно (в/в). Основными недостатками в/м пути являются боль, окрашивание кожи, миалгия, артралгия и абсцесса после инъекции. Железо для внутривенного введения можно вводить в виде инфузии общей дозы; тем не менее, необходима предельная осторожность, так как может возникнуть анафилаксия. Препараты железа с декстраном и железа полимальтозного можно использовать как внутримышечного, так и внутривенного пути введения. Два более новых препарата для в/в - железо сахарат и глюконат железа связаны с уменьшенными побочными эффектами. Тем не менее, это дорогостоящая альтернатива и не обязательно одобряется всеми пациентами.

Несколько ссылок показывают, что уровни гепсидина повышались в ответ на терапию железом независимо от приема пероральной добавки железа в течение длительной терапии. Этот повышенный уровень гепсидина напрямую связан со сниженным всасыванием железа из последующих ежедневных доз железа или дозах железа два раза в день. Традиционные способы лечения, то есть пероральная терапия железом и переливание крови, имеют существенные недостатки. Пероральный прием железа часто ограничивается ограниченной абсорбцией, низкой переносимостью, некомплаентностью и побочными эффектами.

Даже внутривенная (в/в) терапия препаратами железа также повышает уровни гепсидина, что может отрицательно сказаться на долговременной мобилизации железа. В/В железо может способствовать цитотоксичности и повреждению тканей; усугубить окислительный стресс и, таким образом, эндотелиальную дисфункцию, а также воспаление и прогрессирование как ХБП, так и сердечно-сосудистых заболеваний. Следовательно, необходимо регулировать уровень гепсидина, который бы поддерживал гомеостаз железа, который никоим образом не может быть достигнут пероральным или в/в препаратом железа.

Ввиду вышеупомянутых недостатков и побочных эффектов, связанных с традиционными составами железосодержащих препаратов, желательно разработать состав с натуральными ингредиентами, который не только уменьшит побочные эффекты, вызванные железосодержащими препаратами, но также будет поддерживать гомеостаз железа за счет регуляции гепсидина и, следовательно, обеспечит естественное лечение железодефицитной анемии (ADI) и анемии воспаления (AOI). Кроме того, также желательно иметь композицию/препарат, которые должны быть экономически эффективным и благоприятным для всех возрастных групп пациентов.

Лактоферрин (LF), также известный как лактотрансферрин (LTF), является

многофункциональным белком семейства трансферрина. LF представляет собой глобулярный гликопротеин с молекулярной массой около 80 кДа, широко представленный в различных секреторных жидкостях, таких как молоко, слюна, слезы и выделения из носа. Он также присутствует в молоке человека и других млекопитающих, в плазме крови и нейтрофилах и является одним из основных белков практически всех экзокринных секреторий млекопитающих. LF может быть очищен из молока или получен рекомбинантно. Молозиво человека («первое молоко») имеет самую высокую концентрацию (7 г/л); затем следует грудное молоко человека (1 г/л), затем коровье молоко (150 мг/л). LF является одним из белков трансферрина, которые переносят железо в клетки и контролируют уровень свободного железа в крови и экзокринных секретах. LF относится к врожденной иммунной системе и помимо своей основной биологической функции, а именно связывания и транспорта ионов железа. Также известно, что он обладает антибактериальными, противовирусными, антипаразитарными, каталитическими, противораковыми и антиаллергическими функциями и свойствами.

Было продемонстрировано, что LF снижает как уровни IL-6, так и независимо снижает экспрессию гена гепцидина. Также было продемонстрировано, что его антибактериальные свойства подавляют сверх-экспрессию макрофагов, что приводит к уменьшению воспаления и усилению экспрессии ферропортина. Кроме того, по сравнению с пероральными препаратами железа, введение LF также продемонстрировало отсутствие или минимальные побочные эффекты, такие как раздражение желудочно-кишечного тракта, тошнота, рвота, запор, темная моча, темный стул и т.п.

Лактоферрин присутствует либо в свободном от железа (т.е. в апо-типе), либо в насыщенном железом состоянии (т.е. в голо-типе) в зависимости от того, связывает ли он железо, что, в свою очередь, определяет биологические свойства лактоферрина. Апо-тип лактоферрина присутствует в нормальном грудном молоке человека. Лактоферрин крупного рогатого скота представляет собой коровье молоко, извлеченное из формы основного белка, имеющего множество биологически активных компонентов для развития белковой ценности.

Кроме того, железо играет важную роль в поддержании различных биологических функций во всех живых организмах. Железо влияет на синтез и передачу сигналов нейротрансмиттеров дофамина, норадреналина, адреналина и 5-гидрокситриптамина, которые участвуют в эмоциях, внимании, вознаграждении, движении и различных других функциях. Новый подход к лечению нейро-дегенеративных заболеваний может быть достигнут с помощью гомеостаза железа. Современные методы лечения в основном служат в качестве временной терапии, а не воздействуют на основную причину такого нейродегенеративного заболевания, которое представляет собой дисрегуляцию гомеостаза железа. Снижение уровней IL-6 и снижение экспрессии гена гепцидина являются двумя важными аспектами, которые ответственны за движение железа в и вне клеток. Таким образом, существует необходимость в разработке составов для поддержания гомеостаза железа посредством регуляции гепцидина и, следовательно, обеспечения естественного

лечения нейродегенеративного заболевания.

Нуклеотиды представляют собой небольшие молекулы, состоящие из трех частей: азотистого основания, сахара и одного или нескольких фосфатов. Нуклеотиды играют много ролей в клетках. Они являются предшественниками нуклеиновых кислот. АТФ, нуклеотид, является основной энергетической валютой в клетке. Нуклеотиды также используются в качестве регуляторных молекул. Гуанозин представляет собой пуриновый нуклеозид, содержащий гуанин, присоединенный к рибофуранозе, рибозному кольцу через  $\beta$ -N-гликозидную связь. Гуанозин после фосфорилирования превращается в гуанозин монофосфат (GMP), гуанозин дифосфат (GDP) и гуанозин трифосфат (GTP). Эти функциональные компоненты играют важную роль в различных биохимических процессах для синтеза нуклеиновых кислот и белков, фотосинтеза, сокращения мышц и внутриклеточной передачи сигнала. Среди них GMP, также известный как 5'-гуанидиловая кислота или гуаниловая кислота (сопряженное основание гуанилат), представляет собой нуклеотид, который используется в качестве мономера в РНК. Это эфир фосфорной кислоты с нуклеозидным гуанозином. Он состоит из фосфатной группы, сахара пентозы рибозы и азотистого основания гуанина и, следовательно, является рибонуклеозид монофосфатом. GMP коммерчески производится путем микробиологической ферментации. GDP представляет собой нуклеозид дифосфат, который представляет собой сложный эфир пиродифосфорной кислоты с нуклеозидным гуанозином. GDP состоит из пиродифосфатной группы, сахара пентозы рибозы и азотистого основания гуанина. GTP представляет собой пуриновый нуклеозид трифосфат, который является одним из важных блоков, необходимых для синтеза РНК во время транскрипции. Он также играет роль источника энергии в качестве активатора субстратов в метаболических реакциях и используется в качестве источника энергии для синтеза белка и глюконеогенеза.

Исследования показали, что гуанозиновые нуклеотиды могут приводить к -

а. Стабильному связыванию с гепсидином, предотвращающему индуцированную гепсидином интернализацию FPN с эффективным клеточным оттоком железа.

б. Повышенной экспрессии DMT1 и TFR1 (рецептор трансферрина), что указывает на эффективное распределение железа и снижения уровня ферритина в энтероците, предотвращая тем самым повышенную абсорбцию железа клетками.

с. Стабилизация ферропортина сама по себе приводит к повышению эффективности оттока железа.

Соответствующий уровень техники:

В 2011/019641 A2 раскрыты пищевые композиции и способы получения и использования пищевых композиций, где указанные пищевые композиции содержат один или несколько экзогенных нуклеотидов, выбранных из группы, состоящей из 5'-аденозинмонофосфата, 5'-гуанозинмонофосфата, 5'-цитозинмонофосфата, 5'-урацилмонофосфата, 5'-инозинмонофосфата или 5'-тимин монофосфата. Пищевые композиции дополнительно включают, по меньшей мере один пребиотик, по меньшей



мере один пробиотик, по меньшей мере один синбиотик, по меньшей мере одну аминокислоту, по меньшей мере один рыбий жир; хотя бы один фитонутриент; по меньшей мере один антиоксидант; по меньшей мере один трансформирующий фактор роста-бета; или лактоферрин; или их комбинации. Указанная пищевая композиция может быть в форме для введения, такой как фармацевтические составы, пищевые добавки, диетические добавки, функциональные продукты питания, питьевые продукты и их комбинации. Пищевая композиция может включать экзогенные нуклеотиды в количестве, которое вводят в диапазоне от примерно 0,1 мг/день до примерно 5,0-6,0 г/день, включая все количество, целое или фракции.

В WO 2018/009647 A1 раскрыта пищевая композиция в форме порошка или жидкости, включающая обогащенный альфа-лактальбумином концентрат сывороточного белка; обогащенный бета-казеином молочный белок; слегка гидролизованный молочный белок; остеопонтин; лактоферрин; триглицерид олеиновой кислоты-пальмитиновой кислоты-олеиновой кислоты, где пальмитиновая кислота находится в положении SN-2 глицеринового остова триглицерида; лактозу, где лактоза представляет собой восстановленную лактозу; лютеин; докозагексаеновую кислоту; арахидоновую кислоту; галактоолигосахариды; и полидекстрозу. Пищевая композиция по настоящему изобретению обеспечивает субъекта питательными веществами, подобными тем, которые обеспечиваются грудным молоком человека.

В US 2002/0022052 A1 раскрыты практически безводные композиции для трансдермальной или трансэпителиальной доставки, содержащие по меньшей мере один биологически активный агент и фармацевтически приемлемый носитель, где биологически активный агент вводится в кожу массажем и включает множество мелких твердых частиц, размер которых меньше чем 2 микрона, диспергированных через указанный носитель. Кроме того, композиции, описанные в указанной заявке, находятся в форме мази или крема.

В WO2007022537A2 раскрыт способ лечения заболевания или состояния, такого как анемия, путем введения композиции хемотаксического модулятора, где хемотаксический модулятор может быть выбран из группы, состоящей из лактоферрина или cGMP. Композиция может вводиться местно, перорально или парентерально и может быть в форме геля для местного применения, раствора или таблетки. Однако все еще существует потребность в препарате, который поддерживает потребность в питании наряду с поддержанием гомеостаза железа.

Из вышеприведенного раскрытия и идентифицированных предшествующих уровней техники ясно, что, хотя существуют варианты для расстройств, связанных с дефицитом железа, многие такие варианты лечения связаны с неприятными или вредными побочными эффектами. Следовательно, все еще существует потребность в пищевой или диетической добавке железа, которая эффективно предотвращает, стабилизирует, восстанавливает и/или лечит расстройства, связанные с дефицитом железа, наряду с уменьшением всех вредных побочных эффектов.

Соответственно, существует еще одна потребность в формулировании композиции/препарата, содержащей натуральные ингредиенты, которые будут уменьшать запасы железа, связанного с ферритином, повышать отток железа в системном кровообращении, улучшать стабилизацию ферропортина, снижать уровни гепсидина и IL-6, уменьшать воспалительные пути, дополнительно влияющие на баланс гепсидин-Fpn, а также выступать в качестве естественного лечения железодефицитной анемии (IDA) и анемии воспаления (AOI) без каких-либо побочных эффектов от введения железа путем поддержания идеального гомеостаза железа с регуляцией гепсидина.

Было обнаружено, что этого можно достичь путем введения стабильной композиции/препарата, содержащей комбинацию лактоферрина с гуанозиновыми нуклеотидами или его фармацевтически приемлемой солью.

#### Сущность изобретения

Настоящая заявка предоставляет фармацевтическую композицию/препарат для применения при лечении железодефицитной анемии (IDA) и анемии воспаления (AOI).

Фармацевтическая композиция/препарат по настоящему изобретению также может быть использована для лечения нейродегенеративных заболеваний.

Комбинация лактоферрина по настоящему изобретению способна обеспечить безопасную фармацевтическую композицию/препарат с усиленными и/или синергетическими эффектами по сравнению с одним лактоферрином при лечении или профилактике IDA или AOI.

Настоящая заявка предоставляет фармацевтическую композицию/препарат, содержащую синергетическую комбинацию лактоферрина и одного или нескольких природных гуанозиновых нуклеотидов или их фармацевтически приемлемой соли.

В предпочтительном аспекте настоящее изобретение предоставляет фармацевтическую композицию/препарат для применения при лечении IDA и AOI, где указанная композиция/препарат содержит синергетическую комбинацию лактоферрина, один или нескольких природных гуанозиновых нуклеотидов или их фармацевтически приемлемую соль вместе с фармацевтически приемлемым эксципиентом(ами).

В дополнительном предпочтительном аспекте фармацевтическая композиция/препарат по настоящему изобретению дополнительно содержит элементарное железо, витамин С (аскорбиновая кислота), витамин А (бета-каротин), фолиевую кислоту, фолат, витамин В или их комбинацию.

В другом аспекте настоящей заявки описан способ получения композиции/препарата. Способ получения композиции включает:

- (a) индивидуальное взвешивание всех ингредиентов в отдельных контейнерах,
- (b) просеивание предварительно взвешенного лактоферрина, гуанозинового нуклеотида(ов) или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно, добавление элементарного железа, витамина С, витамина А, фолиевой кислоты, фолата или витамина В, разбавителя и разрыхлителя отдельно,
- (c) смешивание содержимого стадии (b),

(d) необязательно, получение связующего раствора в отдельном контейнере и добавление его на стадию (с) и просеивание гранулированной влажной массы для получения гранул,

(е) сушку полученных гранулятов до тех пор, пока степень сухости (LOD) не снизится до 3,0-5,0% масс./масс.,

(f) просеивание полусухих гранул через подходящее сито, и

(g) просеивание предварительно взвешенного смазывающего вещества и вещества, способствующего скольжению, по отдельности через подходящее сито и добавление на стадию (f) для получения композиции/препарата.

Способ, кроме того, включает получение герметизирующего покрытия и раствора для энтеросолюбильного покрытия для таблеток с энтеросолюбильным покрытием, раствора для пленочного покрытия для таблеток с пленочным покрытием и заполнения и герметизации для дозированных форм капсул.

Способ, кроме того, включает получение герметизирующего покрытия и раствора для энтеросолюбильного покрытия для таблеток с энтеросолюбильным покрытием, раствора для пленочного покрытия для таблеток с пленочным покрытием и заполнение и герметизацию для инкапсулированных лекарственных форм.

Предпочтительно композиция настоящего изобретения сформулирована в виде композиции для перорального применения и выполнена в виде лекарственной формы, покрытой кишечнорастворимой оболочкой.

Лактоферрин расщепляется на несколько крупных фрагментов пищеварительным ферментом в желудке пепсином, но в случае прямого интрадуоденального введения он может достигать кишечника и существовать там в течение нескольких часов. Однако только интактный нативный лактоферрин может достигать кишечного-ассоциированной лимфоидной ткани (GALT) и попадать в лимфатическую систему, что необходимо для эффективности. Биодоступность лактоферрина ограничена, так как он чувствителен к пищеварительным ферментам в желудочно-кишечном тракте. В связи с этим существует высокая потребность в соответствующей системе доставки лактоферрина, которая должна защищать лактоферрин от переваривания в желудке и способствовать его проницаемости через кишечный эпителий. В частности, в композиции, содержащей лактоферрин, который действует на слизистую оболочку кишечного тракта и обладает высокой чувствительностью к пепсину, технологически целесообразно превращать композицию в лекарственную форму с энтеросолюбильным покрытием. Таким образом, для получения стабильной, безопасной и эффективной композиции лактоферрина, в которой сохраняется фармакологическое действие, а также эффективность, предпочтительно получать композицию в лекарственной форме с энтеросолюбильным покрытием.

У взрослых перорально вводимый лактоферрин подвержен к желудочному пищеварению в желудке. Поэтому была разработана таблетка LF с энтеросолюбильным покрытием для доставки интактной молекулы LF на рецептор в кишечнике. Таким образом, в такой композиции молекулы LF защищены от протеолитического расщепления

в желудке, поскольку таблетка покрыта кислотоустойчивым веществом, которое легко растворяется в условиях нейтрального pH в кишечнике. В некоторых исследованиях LF с энтеросолюбильным покрытием также улучшает висцеральное ожирение, связанное с метаболическим синдромом.

Композиции по настоящему изобретению покрыты энтеросолюбильным материалом, который легко растворяется в кишечнике в условиях нейтрального pH и обеспечивает желаемое фармакологическое действие.

Краткое описание чертежей

Фиг.1: Эффект тестируемой композиции/препарата на уровень гемоглобина по сравнению с контролем заболевания.

Фиг. 2: Эффект тестируемой композиции/препарата на уровень % гематокрита по сравнению с контролем заболевания.

Фиг. 3: Эффект тестируемой композиции/препарата на уровень железа в сыворотке по сравнению с контролем заболевания.

Фиг. 4: Эффект тестируемой композиции/препарата на уровень ферропортина по сравнению с контролем заболевания.

Фиг. 5: Эффект тестируемой композиции/препарата на уровень ферритина по сравнению с контролем заболевания.

Фиг. 6: Эффект тестируемой композиции/препарата на уровень гепсидина по сравнению с контролем заболевания.

Фиг. 7: Эффект тестируемой композиции/препарата на уровень IL-6 по сравнению с контролем заболевания.

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Хотя изобретение было описано и проиллюстрировано со ссылкой на некоторые его варианты осуществления, специалистам в данной области техники должно быть понятно, что различные адаптации, изменения, модификации, замены, удаления или добавления процедур и протоколов могут быть сделаны без отклонения от сущности и объема изобретения. Например, эффективные дозировки, отличные от конкретных дозировок, описанных в настоящем документе выше, могут быть применимы вследствие различий в чувствительности млекопитающего, подвергаемого лечению, по любому из показаний с соединениями изобретения, указанными выше. Наблюдаемые конкретные фармакологические реакции могут варьироваться в соответствии с и в зависимости от конкретных активных соединений, выбранных вместе с настоящими фармацевтическими носителями. Кроме того, ответы могут варьироваться в зависимости от типа препарата и способа введения, и такие ожидаемые изменения или различия в результатах рассматриваются в соответствии с целями и практикой настоящего изобретения. Таким образом, предполагается, что изобретение определяется объемом нижеследующей формулы изобретения и что такая формула изобретения интерпретируется настолько широко, насколько это разумно.

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции/препарату,

содержащей синергетическую комбинацию лактоферрина и одного или нескольких природных гуанозинового нуклеотидов или их фармацевтически приемлемой соли для лечения железодефицитной анемии (IDA) и анемии воспаления (AOI). В связи с этим авторы изобретения провели обширные исследования наряду с доклиническими исследованиями и обнаружили, что комбинация лактоферрина и одного или нескольких природных гуанозинового нуклеотидов или их фармацевтически приемлемой соли обеспечивает синергетический эффект для лечения IDA и AOI.

Фармацевтическая композиция/препарат по настоящему изобретению также может быть использована для лечения нейродегенеративных заболеваний.

Целью настоящего изобретения является предоставление фармацевтической композиции/препарата, содержащей синергетическую комбинацию лактоферрина и одного или нескольких природных гуанозинового нуклеотидов или их фармацевтически приемлемую соль.

В одном аспекте фармацевтическая композиция/препарат по настоящему изобретению может необязательно содержать элементное железо, витамин С, витамин А, фолиевую кислоту, фолат, витамин В или их комбинацию.

Комбинация лактоферрина по настоящему изобретению способна обеспечить безопасную фармацевтическую композицию/препарат лактоферрина с одним или несколькими природными гуанозиновыми нуклеотидами или их фармацевтически приемлемой солью с усиленными и/или синергетическими эффектами по сравнению с одним лактоферрином при лечении или профилактике IDA или AOI. В предпочтительном аспекте отношение лактоферрин:природный гуанозинового нуклеотид(ы) или его фармацевтически приемлемая соль находится в диапазоне 9,1-98,7:1,3-90,9. В более предпочтительном аспекте отношение лактоферрин:природный гуанозинового нуклеотид или его фармацевтически приемлемая соль составляет 90,91:9,09.

Другой целью настоящего изобретения является предоставление синергетической комбинации лактоферрина вместе с природным гуанозинового нуклеотидом или его фармацевтически приемлемой солью и необязательно включающей активные ингредиенты, выбранные из элементарного железа, витамина С, витамина А, фолиевой кислоты, фолата, витамина В или их комбинации.

Фармацевтическая композиция/препарат по настоящему изобретению помогает повысить гемоглобин, % гематокрита (HCT%) и уровень железа в сыворотке.

Фармацевтическая композиция/препарат по настоящему изобретению также помогает снизить уровень ферритина сыворотки, гепсидина и IL-6 и улучшить стабилизацию ферропортина. Эта регуляция гепсидина приводит к уменьшению запасов железа, связанного с ферритином, повышению оттока железа в системном кровообращении и улучшению стабилизации ферропортина.

Таким образом, фармацевтическая композиция/препарат по настоящему изобретению помогает поддерживать гомеостаз железа в состоянии IDA и AOI без каких-либо побочных эффектов.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция/препарат по настоящему изобретению содержит лактоферрин, где количество лактоферрина составляет от 5% масс. до 90% масс. композиции/препарата. В одном варианте осуществления количество лактоферрина составляет от 10 до 90% масс. В другом варианте осуществления количество лактоферрина составляет от 20 до 90% масс. В еще одном варианте осуществления количество лактоферрина составляет от 30 до 90% масс. В дополнительном варианте осуществления количество лактоферрина составляет от 40 до 90% масс. В еще одном варианте осуществления количество лактоферрина составляет от 50 до 90% масс. В дополнительном варианте осуществления количество лактоферрина составляет от 60 до 90% масс. В еще одном варианте осуществления количество лактоферрина составляет от 70 до 90% масс. В дополнительном варианте осуществления количество лактоферрина составляет от 80 до 90% масс.

В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция/препарат по настоящему изобретению содержит лактоферрин, где количество лактоферрина в композиции/препарате составляет от 25 мг до 750 мг на стандартную дозу.

Лактоферрин (LF) присутствует в свободном от железа (т.е. в апо-типе) или частично насыщенном железе (т.е. в нативном или бычьем) или в насыщенном железом состоянии (т.е. в голо-типе) в зависимости от того, связывает ли он железо, что в свою очередь определяет биологические свойства лактоферрина.

В предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая композиция/препарат по настоящему изобретению дополнительно содержит, по меньшей мере один природный гуанозиновый нуклеотид или его фармацевтически приемлемую соль, где природные гуанозиновые нуклеотиды выбраны из GMP, GDP, GTP или тому подобное. Количество гуанозиновых нуклеотидов или их фармацевтически приемлемой соли, которое можно использовать в композиции/препарате настоящего изобретения, составляет от 1,0% масс. до 75% масс. композиции/препарата. В одном варианте осуществления количество гуанозиновых нуклеотидов или их фармацевтически приемлемой соли составляет от 5 до 75% масс. В еще одном варианте осуществления количество гуанозиновых нуклеотидов или их фармацевтически приемлемой соли составляет от 10 до 75% масс. В дополнительном варианте осуществления количество гуанозиновых нуклеотидов или их фармацевтически приемлемой соли составляет от 20 до 75% масс. В еще одном варианте осуществления количество гуанозиновых нуклеотидов или их фармацевтически приемлемой соли составляет от 30 до 75% масс. В дополнительном варианте осуществления количество гуанозиновых нуклеотидов или их фармацевтически приемлемой соли составляет от 40 до 75% масс. В еще одном варианте осуществления количество гуанозиновых нуклеотидов или их фармацевтически приемлемой соли составляет от 50 до 75% масс. В дополнительном варианте осуществления количество гуанозиновых нуклеотидов или их фармацевтически приемлемой соли составляет от 60 до 75% масс. В еще одном варианте осуществления количество гуанозиновых нуклеотидов или их фармацевтически приемлемой соли

составляет от 70 до 75% масс.

В предпочтительном варианте осуществления количество гуанозиновых нуклеотидов или их фармацевтически приемлемой соли, которое можно использовать в фармацевтической композиции/препарате по настоящему изобретению, составляет от 0,25 мг до 1000 мг на стандартную дозу. Фармацевтически приемлемая соль, подходящая для изобретения, может быть выбрана из гидрохлорида, сульфата, фосфата, ацетата, лактата, цитрата, пантотената, аскорбата, сукцината, малеата, фумарата, глюконата, соли магния, калия, натрия, цинка и солей диэтаноламина или их комбинации.

В предпочтительном аспекте фармацевтическая композиция/препарат по настоящему изобретению содержит синергетическую комбинацию лактоферрина, динатрия GMP и фармацевтически приемлемых эксципиентов.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция/препарат по настоящему изобретению необязательно содержит другие активные ингредиенты, такие как железо.

Фармацевтическая композиция/препарат по настоящему изобретению может включать железо в качестве физиологически приемлемых сортов элементарного железа, которое может быть использовано в единичной лекарственной форме композиции по настоящему изобретению, и включать без ограничения элементарное железо, соединения железа в форме соли (растворимой, слаборастворимой или нерастворимой), хелатное железо (в частности, хелатированное с аминокислотой), комплексы железа, химически неактивное железо, такое как карбонильное железо и восстановленное железо, и их комбинации.

Неограничивающие примеры подходящих растворимых солей железа включают гипофосфит трехвалентного железа, альбуминат трехвалентного железа, хлорид трехвалентного железа, цитрат трехвалентного железа, железа оксида сахарат, цитрат аммония железа, хлорид двухвалентного железа, глюконат двухвалентного железа, йодид двухвалентного железа, сульфат двухвалентного железа, лактат двухвалентного железа, фумарат железа, гем, триглицинат железа, бисглицинат железа, аспарто-глицинат железа, нитрат трехвалентного железа, гидроксид железа сахарат, сульфат трехвалентного железа, глюконат трехвалентного железа, аспартат трехвалентного железа, гептагидрат сульфата железа, фосфат железа, аскорбат железа, формиат железа(II), ацетат железа(II), малат железа, глутамат железа, сульфат ферроглицина, гидрат оксида железа, растворимый пирофосфат железа, гидроксид трехвалентного железа сахарата, железа-марганец сахарат, подсульфат трехвалентного железа, сульфат железа(III)-аммония, сульфат железа(II)-аммония, сесквихлорид железа(III), железо(III)-марганец цитрат, железо(III)-хинин цитрат, железо(III)-натрий цитрат, железо(III)-натрий эдетат, формиат железа (III), оксалат железа(III)-аммония, оксалат железа(III)-калия, оксалат железа(III)-натрия, пептонат железа, пептонат железа-марганца, другие фармацевтически приемлемые соли железа и их комбинации.

Неограничивающие примеры подходящих слаборастворимых солей железа

включают ацетат железа(III), фторид железа, фосфат железа, пирофосфат трехвалентного железа, пирофосфат двухвалентного железа, сахарат карбоната железа(II), карбонатную массу двухвалентного железа, сукцинат двухвалентного железа, цитрат двухвалентного железа, тартрат двухвалентного железа, фумарат трехвалентного железа, сукцинат трехвалентного железа, гидроксид двухвалентного железа, нитрат двухвалентного железа, карбонат двухвалентного железа, пирофосфат железа(III)-натрия, тартрат трехвалентного железа, тартрат железа(III)-калия, субкарбонат железа(III), глицерофосфат трехвалентного железа, сахарат железа(III), гидроксид железа(III) сахарат, железа-марганец сахарат, сульфат железа(II)-аммония, другие фармацевтически приемлемые соли железа и их комбинации.

Неограничивающие примеры подходящих нерастворимых солей железа включают пирофосфат железа(III)-натрия, карбонат двухвалентного железа, гидроксид трехвалентного железа, оксид железа, оксигидроксид трехвалентного железа, оксалат двухвалентного железа, другие фармацевтически приемлемые соли железа и их комбинации.

В конкретном варианте осуществления железо может быть включено в форме бисглицината железа или в другой форме соли. В другом конкретном варианте осуществления железо может быть включено в форме пирофосфата железа(III).

Количество элементарного железа, которое можно использовать в фармацевтической композиции/препарате по настоящему изобретению, составляет от 30% масс. до 45% масс. композиции/препарата.

В предпочтительном варианте осуществления количество элементарного железа, которое можно использовать в фармацевтической композиции/препарате по настоящему изобретению, составляет от 30 мг до 500 мг на стандартную дозу.

В другом предпочтительном аспекте фармацевтическая композиция/препарат по настоящему изобретению содержит синергетическую комбинацию лактоферрина, гуанозиновых нуклеотидов или их фармацевтически приемлемой соли, элементарного железа и фармацевтически приемлемых эксципиентов.

Более предпочтительно, фармацевтическая композиция/препарат по настоящему изобретению содержит синергетическую комбинацию лактоферрина, динатрия GMP, бисглицината железа и фармацевтически приемлемых эксципиентов. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция/препарат по настоящему изобретению необязательно содержит другие натуральные активные ингредиенты, такие как витамин С (аскорбиновая кислота), витамин А (бета-каротин), и фолиевую кислоту, фолат, витамин В (витамин В<sub>12</sub>/кобаламин) или тому подобное.

В предпочтительном варианте осуществления количество витамина С, которое можно использовать в фармацевтической композиции/препарате по настоящему изобретению, составляет от 5% масс. до 65% масс. композиции/препарата.

В предпочтительном варианте осуществления количество витамина С, которое можно использовать в фармацевтической композиции/препарате по настоящему



изобретению, составляет от 20 мг до 4000 мг на стандартную дозу.

В другом предпочтительном аспекте фармацевтическая композиция/препарат по настоящему изобретению содержит синергетическую комбинацию лактоферрина, гуанозиновых нуклеотидов или их фармацевтически приемлемой соли, витаминов и фармацевтически приемлемых эксципиентов.

Более предпочтительно, фармацевтическая композиция/препарат по настоящему изобретению содержит синергетическую комбинацию лактоферрина, динатрия GMP, витамина С и фармацевтически приемлемых эксципиентов.

В предпочтительном варианте осуществления количество витамина А, которое можно использовать в фармацевтической композиции/препарате по настоящему изобретению, составляет от 0,5% масс. до 3% масс. композиции/препарата.

В предпочтительном варианте осуществления количество витамина А, которое можно использовать в фармацевтической композиции/препарате по настоящему изобретению, составляет от 450 мкг до 10000 мкг на стандартную дозу.

В предпочтительном варианте осуществления количество фолиевой кислоты или фолата, которое можно использовать в фармацевтической композиции/препарате по настоящему изобретению, составляет от 0,05% масс. до 0,75% масс. композиции/препарата.

В предпочтительном варианте осуществления количество фолиевой кислоты или фолата, которое можно использовать в фармацевтической композиции/препарате по настоящему изобретению, составляет от 6 мкг до 5000 мкг на стандартную дозу.

В другом предпочтительном аспекте фармацевтическая композиция/препарат по настоящему изобретению содержит синергетическую комбинацию лактоферрина, гуанозиновых нуклеотидов или их фармацевтически приемлемой соли, элементарного железа, фолиевой кислоты и фармацевтически приемлемых эксципиентов.

Более предпочтительно, фармацевтическая композиция/препарат по настоящему изобретению содержит синергетическую комбинацию лактоферрина, динатрия GMP, бисглицината железа, фолиевой кислоты и фармацевтически приемлемых эксципиентов.

В предпочтительном варианте осуществления количество витамина В (витамин В<sub>12</sub>/кобаламин), которое можно использовать в фармацевтической композиции/препарате по настоящему изобретению, составляет от 1% масс. до 5% масс. композиции/препарата.

В предпочтительном варианте осуществления количество витамина В (витамин В<sub>12</sub>/кобаламин), которое можно использовать в фармацевтической композиции/препарате по настоящему изобретению, составляет от 50 мкг до 5000 мкг на стандартную дозу. В другом варианте осуществления, фармацевтическая композиция/препарат по настоящему изобретению может быть составлена для перорального введения. Для перорального введения твердые композиции могут быть, например, в форме таблеток, капсул, пилюль, твердых капсул, наполненных жидкостями или твердыми веществами, мягких капсул, порошков, гранул, саше, таблеток или капсул с энтеросолюбильным покрытием, таблеток или капсул с модифицированным высвобождением и тому подобное. Фармацевтическая

композиция/препарат может дополнительно содержать фармацевтически приемлемые эксципиенты. Предпочтительные эксципиенты выбраны из разбавителя, связующего вещества, разрыхлителя, смазывающего вещества, вещества, способствующего скольжению, и тому подобное и их комбинаций.

Разбавители выбраны из микрокристаллической целлюлозы, лактозы (безводной/моногидратной/высушенной распылением), крахмала, порошка целлюлозы, силицированной микрокристаллической целлюлозы, альгината аммония, карбоната кальция, лактата кальция, двухосновного фосфата кальция (безводного/двухосновного дегидрата/трехосновного), силиката кальция, сульфата кальция, ацетата целлюлозы, прессованного сахара, сахарной пудры, кукурузного крахмала, прежелатинизированного крахмала, декстратов, декстрина, декстрозы, эритрита, этилцеллюлозы, фруктозы, фумаровой кислоты, глицерилпальмитостеарата, изомальта, каолина, лактитола, карбоната магния, оксида магния, мальтодекстрина, мальтозы, маннит, триглицеридов средней цепи, полидекстрозы, полиметакрилатов, симетикона, альгината натрия, хлорида натрия, сорбита, стерилизованной кукурузы, сахарозы, сахарных сфер, сульфобутилового эфира  $\beta$ -циклодекстрина, талька, трагаканта, трегалозы, ксилита или тому подобное. Количество разбавителя в фармацевтической композиции/препарате по настоящему изобретению составляет от 5% до 45% масс. композиции/препарата.

Связующее вещество выбрано из гипромеллозы, крахмала, аравийской камеди, агара, альгиновой кислоты, карбоната кальция, лактата кальция, карбомеров, карбоксиметилцеллюлозы натрия, каррагенана, целлюлозы ацетат фталата, цератонии, хитозана, коповидона, кукурузного крахмала, прежелатинизированного крахмала, хлопкового масла, декстратов, декстрина, декстрозы, этилцеллюлозы, желатина, глицерилбегената, гуаровой камеди, гидрогенизированного растительного масла I типа, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, инулина, лактозы, жидкой глюкозы, низкозамещенной гипромеллозы, алюмосиликата магния, мальтодекстрина, мальтозы, метилцеллюлозы, микрокристаллической целлюлозы, пектина, полоксамера, поликарбофила, полидекстрозы, полиэтиленоксида, полиметакрилатов, повидона, альгината натрия, стеариновой кислоты, сахарозы, подсолнечного масла, трикаприлина, витамина Е полиэтиленгликоль сукцината, зеина или тому подобное. Количество связующего вещества в фармацевтической композиции/препарате по настоящему изобретению составляет от 1% масс. до 7% масс. композиции/препарата.

Разрыхлитель выбран из кроскармеллозы натрия, кросповидона, карбоксиметилцеллюлозы (натрия/кальция), натрия гликолят крахмала, альгиновой кислоты, альгината кальция, целлюлозы, порошкообразной, хитозана, коллоидного диоксида кремния, кукурузного крахмала, докузата натрия, глицина, гуаровой камеди, гидроксипропилцеллюлозы низкозамещенной, алюмосиликата магния, метилцеллюлозы, микрокристаллической целлюлозы, полакрилина калия, повидона, альгината натрия, прежелатинизированного крахмала или тому подобное. Количество разрыхлителя в

фармацевтической композиции/препарате по настоящему изобретению составляет от 1% до 25% масс. композиции/препарата.

Смазывающее вещество выбрано из стеарата магния, стеарата цинка, стеарата кальция, моностеарата глицерина, бегената глицерина, глицерилпальмитостеарата, гидрогенизированного касторового масла, гидрогенизированного растительного масла I типа, легкого минерального масла, лаурилсульфата магния, триглицеридов средней цепи, минерального масла, миристиновой кислоты, пальмитиновой кислоты, полоксамера, полиэтиленгликоля, бензоата натрия, хлорида натрия, лаурилсульфата натрия, натрия стеарил фумарата, стеариновой кислоты, талька, бензоата калия или тому подобное. Количество смазывающего вещества в фармацевтической композиции/препарате по настоящему изобретению составляет от 0,5% до 5% масс. композиции/препарата.

Вещество, способствующего скольжению, выбрано из коллоидного диоксида кремния, талька, трехосновного фосфата кальция, порошкообразной целлюлозы, гидрофобного коллоидного диоксида кремния, оксида магния, силиката магния, трисиликата магния, диоксида кремния или тому подобное. Количество вещества, способствующего скольжению, в фармацевтической композиции/препарате по настоящему изобретению составляет от 0,5% до 5% масс. композиции/препарата.

Покрывающий слой для композиции/состава по настоящему изобретению выбран из пленочного покрытия, защитного покрытия или энтеросолюбильного покрытия. Общее количество покрывающего агента в фармацевтической композиции/препарате по настоящему изобретению составляет от 1,0% до 15% масс. композиции/препарата.

Агенты защитного покрытия выбраны из Instamoistshield (гидроксипропилметилцеллюлоза, полиэтиленгликоль, тальк, диоксид титана, этилцеллюлоза), желатина, коповидона, гидроксипропилцеллюлозы, этилцеллюлозы, крахмала, ванилина, гидроксипропилцеллюлозы, гуаровой камеди, малеиновой кислоты, гипромеллозы, полиметакрилатов, метилцеллюлозы или тому подобное. Количество агента защитного покрытия в фармацевтической композиции/препарате по настоящему изобретению составляет от 1,0% до 3,0% масс. композиции/препарата.

Агенты энтеросолюбильного покрытия выбраны из Instacoat EN HPMC P (гидроксипропилметилцеллюлоза фталат, полиэтиленгликоль, диоксид титана, красный оксид железа), метакрилатного сополимера, шеллака, альгината натрия, ацетилтрибутилцитрата, карбомеров, целлюлозы ацетат фталата, гуаровой камеди, гипромеллозы ацетат сукцинат, гипромеллоза фталата, полиметакрилатов, поливинилацетатфталата, хлорида калия, глицерина, Sureteric, трибутилцитрата, триэтилцитрата, триолеина, белого воска, зеина, целлюлозы ацетат фталата с этилцеллюлозой, хитозана, гидроксипропилцеллюлозы, полиметакрилатов или тому подобное. Количество агента энтеросолюбильного покрытия в фармацевтической композиции/препарате по настоящему изобретению составляет от 5,0% до 10,0% масс. композиции/препарата.

Пленкообразователь                      выбран                      из                      Instacoat                      Universal

(гидроксипропилметилцеллюлоза, полиэтиленгликоль, тальк, диоксид титана), гуаровой камеди, гипромеллозы, повидона, гидроксипропилцеллюлозы, ацетата целлюлозы, полидекстроза, этилцеллюлозы, метилцеллюлозы, желатина, глицерина, мальтодекстрина, крахмала или тому подобное. Количество пленкообразователя в фармацевтической композиции/препарате по настоящему изобретению составляет от 2,0% до 3,0% масс. композиции/препарата.

Растворитель выбран из воды, спирта, изопропилового спирта, пропиленгликоля, миндального масла, бензилового спирта, бензилбензоата, бутиленгликоля, диоксида углерода, касторового масла, кукурузного масла (кукурузы), хлопкового масла, дибутилфталата, диэтилфталата, диметилового эфира, альбумина, диметилфталата, диметилсульфоксида, диметилацетамида, этилацетата, этиллактата, этилолеата, глицерина, гликофуrolа, изопропилмиристата, изопропилпальмитата, легкого минерального масла, триглицеридов средней цепи, метиллактата, минерального масла, моноэтаноламина, октилдодеканола, оливкового масла, арахисового масла, полиэтиленгликоля, полиоксил 35 касторового масла, пропиленкарбоната, пирролидона, сафлорового масла, кунжутного масла, соевого масла, подсолнечного масла, триацетина, трикаприлина, триэтаноламина, триэтилцитрата, триолеина, смешивающихся с водой растворителей или тому подобное. Количество растворителя в фармацевтической композиции/препарате по настоящему изобретению используется в достаточном количестве

В предпочтительном аспекте настоящее изобретение предоставляет фармацевтическую композицию/препарат для применения при лечении IDA и AOI, где указанная композиция/препарат содержит синергетическую комбинацию лактоферрина, природного гуанозинового нуклеотида(ов) или его фармацевтически приемлемой соли и необязательно активные ингредиенты вместе с фармацевтически приемлемым эксципиентом(ами).

Следующие способы и вспомогательные вещества являются просто примерными и никоим образом не ограничивают. В фармацевтических лекарственных формах природный гуанозиновый нуклеотид(ы), применяемый в настоящем изобретении, может использоваться в форме их фармацевтически приемлемых солей, а также может использоваться отдельно или в соответствующей комбинации, а также в сочетании с другими фармацевтически активными соединениями.

Некоторые из примерных композиций/составов по настоящему изобретению описаны ниже:

Композиция/состав 1

| No | Ингредиенты                                                       | % масс./масс. |
|----|-------------------------------------------------------------------|---------------|
| 1  | лактоферрин                                                       | 5-90          |
| 2  | Гуанозиновый нуклеотид(ы) или его фармацевтически приемлемая соль | 1-75          |

## Композиция/состав 2

| No | Ингредиенты                                                       | % масс./масс. |
|----|-------------------------------------------------------------------|---------------|
| 1  | лактоферрин                                                       | 5-90          |
| 2  | Гуанозиновый нуклеотид(ы) или его фармацевтически приемлемая соль | 1-75          |
|    | Необязательный ингредиент                                         |               |
| 3  | витамин А                                                         | 0,5-3         |

## Композиция/состав 3

| No | Ингредиенты                                                       | % масс./масс. |
|----|-------------------------------------------------------------------|---------------|
| 1  | лактоферрин                                                       | 5-90          |
| 2  | Гуанозиновый нуклеотид(ы) или его фармацевтически приемлемая соль | 1-75          |
|    | Необязательный ингредиент                                         |               |
| 3  | витамин В                                                         | 1-5           |

## Композиция/состав 4

| No | Ингредиенты                                                       | % масс./масс. |
|----|-------------------------------------------------------------------|---------------|
| 1  | лактоферрин                                                       | 5-90          |
| 2  | Гуанозиновый нуклеотид(ы) или его фармацевтически приемлемая соль | 1-75          |
|    | Необязательный ингредиент                                         |               |
| 3  | витамин С                                                         | 5-65          |

## Композиция/состав 5

| No | Ингредиенты                                                       | % масс./масс. |
|----|-------------------------------------------------------------------|---------------|
| 1  | лактоферрин                                                       | 5-90          |
| 2  | Гуанозиновый нуклеотид(ы) или его фармацевтически приемлемая соль | 1-75          |
|    | Необязательный ингредиент                                         |               |
| 3  | фолиевая кислота, фолат                                           | 0,05-0,75     |

## Композиция/состав 6

| No | Ингредиенты                                                       | % масс./масс. |
|----|-------------------------------------------------------------------|---------------|
| 1  | лактоферрин                                                       | 5-90          |
| 2  | Гуанозиновый нуклеотид(ы) или его фармацевтически приемлемая соль | 1-75          |
|    | Необязательные ингредиенты                                        |               |

|   |                                                                                                              |        |
|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 3 | Элементарное железо<br>(бисглицинат железа, пирогосфат железа(III), фумарат<br>железа, цитрат железа и т.д.) | 30- 45 |
|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|

## Композиция/состав 7

| No | Ингредиенты                                                                                                  | % масс./масс. |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| 1  | лактоферрин                                                                                                  | 5-90          |
| 2  | Гуаноиновый нуклеотид(ы) или его фармацевтически<br>приемлемая соль                                          | 1-75          |
|    | Необязательные ингредиенты                                                                                   |               |
| 3  | элементарное железо<br>(бисглицинат железа, пирогосфат железа(III), фумарат<br>железа, цитрат железа и т.д.) | 30-45         |
| 4  | витамин С                                                                                                    | 5-65          |
| 5  | витамин А                                                                                                    | 0,5-3         |
| 6  | фолиевая кислота, фолат                                                                                      | 0,05-0,75     |
| 7  | витамин В                                                                                                    | 1-5           |

Общий способ получения лекарственных форм по настоящему изобретению

Технологический процесс: -

(Раздел таблетки - энтеросолубильное покрытие)

Таблетка без покрытия, используемая в качестве ядра для лекарственной формы с энтеросолубильным покрытием в настоящем изобретении, может быть получена сухой или влажной грануляцией.

**Сухая грануляция:**

1. Взвесьте точно все ингредиенты в отдельных контейнерах.
2. Пропустите предварительно взвешенные ингредиенты (такие как активные ингредиенты, разбавитель, разрыхлитель) отдельно через сито #30.
3. Смешайте содержимое из стадии 2 в блендере с низкой скоростью.
4. Пропустите предварительно взвешенное вещество, способствующего скольжению, и смазывающее вещество (такие как стеарат магния и коллоидный диоксид кремния) через сито # 40. Перенесите его в блендер и запустите блендер.
5. Сожмите смесь со средним усилием с помощью круглого двояковыпуклого пуансона формы В.

**Влажная грануляция:**

1. Взвесьте точно все ингредиенты в отдельных контейнерах.
2. Пропустите предварительно взвешенные ингредиенты (такие как активные ингредиенты, разбавитель, разрыхлитель) отдельно через сито #40.
3. Смешайте содержимое со стадии 2 в высокоскоростном смесителе-грануляторе

(RMG) с мешалкой малой скорости.

**4. Получение связующего раствора:** В отдельной емкости взвесить связующее средство (такое как поливинилпирролидон К-30, НРМС 6 сП) и растворить его в растворителе (таким как изопропиловый спирт, очищенная вода), чтобы получить прозрачный раствор.

**5. Связывание:** Добавьте связующий раствор на стадию 3 в RMG на медленной скорости мешалки. Проверьте консистенцию и связывание. При необходимости дополнительное смачивание должно производиться растворителем.

6. Перенесите полученную гранулированную влажную массу в чашу и проведите сушку в сушилке с псевдоожиженным слоем при температуре  $50^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  до тех пор, пока LOD смеси не снизится до 3,0-5,0% масс./масс.

7. Пропустите полусухие гранулы через сито # 14. Уменьшите размер гранул, удерживающихся на сите # 16, используя универсальный измельчитель с решеткой 2,5 мм.

8. Наконец пропустите высушенные гранулы через сито # 16. Уменьшите размер гранул, удерживающихся на сите # 20 используя универсальный измельчитель с решеткой 1,5 мм.

9. Наконец, пропустите вышеуказанные гранулы через сито # 24.

10. Пропустите предварительно взвешенный разрыхлитель и вещества, способствующего скольжению, через сито # 40 и смешайте с стадией-9.

11. Пропустите предварительно взвешенное смазывающее вещество (такое как стеарат магния) через сито # 40 и смешайте с стадией-10.

12. Сожмите смесь таблеток со средним усилием сжатия пуансона круглой формы D.

#### **Получение раствора защитного покрытия:**

13. Взять взвешенное количество растворителя (например, изопропиловый спирт) в смесительный сосуд.

14. Используя механическую мешалку, размешайте растворитель, для формирования водоворота.

15. Добавьте необходимое количество агента защитного покрытия (такого как InstaMoistShield) в центр водоворота растворителя в медленном устойчивом потоке, избегая комкования и поддерживая водоворот, затем добавьте необходимое количество растворителя (Метилендихлорид).

16. После того как все количество агента защитного покрытия было добавлено, уменьшить скорость мешалки для устранения водоворота. Продолжайте смешивание.

17. Профильтруйте раствор через нейлоновую ткань # 100 и соберите материал в S.S резервуарах.

18. Перенесите таблетки в поддон для нанесения покрытия и подключите перистальтический насос к сосуду с раствором для нанесения покрытия. Поддерживайте температуру и влажность зоны покрытия на уровне  $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$  и  $50 \pm 5\%$ . Нанесение покрытия производить при максимальной точке прокатки таблетки по следующим параметрам:

| Параметр                     | Предел                     |
|------------------------------|----------------------------|
| Температура слоя             | $32 \pm 2^{\circ}\text{C}$ |
| время подогрева              | 5-10 мин                   |
| давление воздуха             | $1,0-1,5 \text{ кг/см}^2$  |
| Расстояние от насоса до слоя | 15,24-25,4 см              |

19. Выполняйте нанесение покрытия до тех пор, пока прирост массы таблетки не достигнет приблизительно 1,0-3,0%.

Приготовление раствора энтеросолюбильного покрытия:

20. Взять взвешенное количество растворителя (например, очищенная вода, изопропиловый спирт, метилендихлорид) в смесительный сосуд.

21. Используя механическую мешалку, размешайте растворитель (например, очищенная вода, изопропиловый спирт, метилендихлорид и глицерин) для образования водоворота.

22. Добавьте необходимое количество энтеросолюбильного покрывающего агента (такого как Instacoat EN HPMC Р или смесь метилакрилато-полимера, шеллак, альгинат натрия и тальк) в центр водоворота растворителя в медленном устойчивом потоке, избегая комкования и поддерживая водоворот.

23. Продолжайте перемешивать в течение 45-60 минут.

24. Профильтруйте раствор через сито 0,5 мм и соберите материал в S.S резервуарах.

25. Перенесите таблетки в поддон для нанесения покрытия и подключите перистальтический насос к сосуду с раствором для нанесения покрытия. Поддерживайте температуру и влажность зоны покрытия на уровне  $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$  и  $50 \pm 5\%$ . Нанесение покрытия производить при максимальной точке прокатки таблетки по следующим параметрам:

| Параметр                     | Предел                     |
|------------------------------|----------------------------|
| Температура слоя             | $30 \pm 2^{\circ}\text{C}$ |
| время подогрева              | 5-10 мин                   |
| давление воздуха             | $1,0-1,5 \text{ кг/см}^2$  |
| Расстояние от насоса до слоя | 15,24-25,4 см              |

26. Выполняйте нанесение покрытия до тех пор, пока прирост массы таблетки не достигнет приблизительно 5,0-10,0%.

Технологический процесс:-

(Раздел таблетки - покрытые пленочной оболочкой)

1. Взвесьте точно все ингредиенты в отдельных контейнерах.

2. Пропустите предварительно взвешенные ингредиенты (такие как активные ингредиенты, разбавитель, разрыхлитель, вещества, способствующие скольжению) отдельно через сито #30.



3. Смешайте содержимое из стадии 2 в блендере с низкой скоростью.
4. Пропустите предварительно взвешенное смазывающее вещество (такое как стеарат магния) через сито # 40. Перенесите его в блендер и запустите блендер.
5. Сожмите смесь со средним усилием с помощью круглого двояковыпуклого пуансона формы В.

Получение раствора для пленочного покрытия:

6. Взять взвешенное количество растворителя (например, изопропиловый спирт) в смесительный сосуд.
7. Используя механическую мешалку, размешайте растворитель, для формирования водоворота.
8. Добавьте необходимое количество пленкообразователя (например, Instacoat Universal) в центр водоворота растворителя в медленном устойчивом потоке, избегая комкования и поддерживая вихревое перемешивание в течение 5 минут, затем добавьте количество растворителя (такого как метилендихлорид).
9. После того как все количество пленкообразователя было добавлено, уменьшить скорость мешалки для устранения водоворота. Продолжайте смешивание.
10. Профильтруйте раствор через нейлоновую ткань # 100 и соберите материал в S.S резервуарах.
11. Перенесите таблетки в поддон для нанесения покрытия и подключите перистальтический насос к сосуду с раствором для нанесения покрытия. Поддерживайте температуру и влажность зоны покрытия на уровне  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  и  $50 \pm 5\%$ , соответственно. Нанесение покрытия производить при максимальной точке прокатки таблетки по следующим параметрам:

| Параметр                     | Предел                     |
|------------------------------|----------------------------|
| Температура слоя             | $32 \pm 2^\circ\text{C}$   |
| время подогрева              | 5-10 мин                   |
| давление воздуха             | 1,0-1,5 кг/см <sup>2</sup> |
| Расстояние от насоса до слоя | 15,24-25,4 см              |

12. Выполняйте нанесение покрытия до тех пор, пока прирост массы таблетки не достигнет приблизительно 2,0-3,0%.

Технологический процесс: - (РАЗДЕЛ КАПСУЛЫ)

1. Взвесьте точно все ингредиенты в отдельных контейнерах.
2. Пропустите предварительно взвешенные ингредиенты (такие как активные ингредиенты, разбавитель, разрыхлитель, вещества, способствующего скольжению) отдельно через сито #30.
3. Смешайте содержимое из стадии 2 в блендере с низкой скоростью.
4. Пропустите предварительно взвешенное смазывающее вещество (такое как стеарат магния) через сито # 40. Перенесите его в блендер и запустите блендер.
5. Заполнение и герметизация смеси оболочками капсул НРМС.

6. Перенесите заполненные капсулы в бункер машины для полировки и визуального контроля, чтобы удалить остатки порошка, прилипшие к оболочкам капсул.

#### Пример

Понятно, что приведенные выше примеры являются просто иллюстрацией настоящего изобретения. Определенные модификации используемых изделий и/или способов могут быть сделаны и по-прежнему достигают целей изобретения. Такие модификации рассматриваются как входящие в объем заявленного изобретения. Для экспериментов лактоферрин получали от Tatura Milk Industries Limited, 238-240 Hogan Street Tatura 3616 Vic Australia его торговца в Индии Vasta Biotech Pvt. Ltd., SVN House, 10 C.P. Ramaswamy Aiyar Road, Alwarpet, Chennai 600 018 и гуанозинового нуклеотида - динатрий GMP, GDP и GTP от Cima Science Wuxi Cima Science Co. Ltd, 3# Building, No.288 Shibawan Road Wuxi 214064 Jiangsu China.

#### Пример 1

| No                                           | Ингредиенты                          | Масса в мг | % масс./масс. |
|----------------------------------------------|--------------------------------------|------------|---------------|
| Сухое смешивание                             |                                      |            |               |
| 1                                            | лактоферрин                          | 100        | 33,33         |
| 2                                            | Динатрий гуанозин 5-монофосфат (GMP) | 10         | 3,33          |
| 3                                            | Микрокристаллическая целлюлоза 102   | 109        | 36,33         |
| 4                                            | кросповидон                          | 45         | 15,00         |
| 5                                            | Кроскармеллоза натрия                | 25         | 8,33          |
| 6                                            | Стеарат магния                       | 5,5        | 1,83          |
| 7                                            | Коллоидный диоксид кремния           | 5,5        | 1,83          |
| Масса таблеток без покрытия                  |                                      | 300,0      | 100,00        |
| Ингредиенты защитного покрытия               |                                      |            |               |
| 8                                            | InstaMoistshield                     | 6          | 2,00          |
| 9                                            | Изопропиловый спирт                  | QS         | Q.S           |
| 10                                           | Метилендихлорид                      | QS         | Q.S           |
| Ингредиенты энтеросолюбильного покрытия      |                                      |            |               |
| 11                                           | Instacoat EN HPMC P                  | 29         | 9,50          |
| 12                                           | Изопропиловый спирт                  | QS         | Q.S           |
| 13                                           | Метилендихлорид                      | QS         | Q.S           |
| Масса энтеросолюбильного покрытия            |                                      | 35         | 11,50         |
| Масса таблеток с энтеросолюбильным покрытием |                                      | 335,0      | -             |

#### Пример 2

| No | Ингредиенты | Масса | % масс./масс. |
|----|-------------|-------|---------------|
|----|-------------|-------|---------------|

|                                              |                                      | в мг  |        |
|----------------------------------------------|--------------------------------------|-------|--------|
| Сухое смешивание                             |                                      |       |        |
| 1                                            | лактоферрин                          | 750   | 88,24  |
| 2                                            | Динатрий гуанозин 5-монофосфат (GMP) | 10    | 1,18   |
| 3                                            | Микрокристаллическая целлюлоза 102   | 64    | 7,53   |
| 4                                            | кросповидон                          | 15    | 1,76   |
| 5                                            | Стеарат магния                       | 5,5   | 0,65   |
| 6                                            | Коллоидный диоксид кремния           | 5,5   | 0,65   |
| Масса таблеток без покрытия                  |                                      | 850,0 | 100,00 |
| Ингредиенты защитного покрытия               |                                      |       |        |
| 7                                            | InstaMoistshield                     | 21,2  | 2,50   |
| 8                                            | Изопропиловый спирт                  | QS    | Q.S    |
| 9                                            | Метилендихлорид                      | QS    | Q.S    |
| Ингредиенты энтеросолубильного покрытия      |                                      |       |        |
| 10                                           | Instacoat EN HPMC P                  | 63,8  | 7,33   |
| 11                                           | Изопропиловый спирт                  | QS    | Q.S    |
| 12                                           | Метилендихлорид                      | QS    | Q.S    |
| Масса энтеросолубильного покрытия            |                                      | 85,0  | 9,83   |
| Масса таблеток с энтеросолубильным покрытием |                                      | 935,0 | -      |

## Пример 3

| No                             | Ингредиенты                          | Масса<br>в мг | % масс./масс. |
|--------------------------------|--------------------------------------|---------------|---------------|
| Сухое смешивание               |                                      |               |               |
| 1                              | лактоферрин                          | 25            | 7,14          |
| 2                              | Динатрий гуанозин 5-монофосфат (GMP) | 250           | 71,43         |
| 3                              | Микрокристаллическая целлюлоза 102   | 49            | 14,00         |
| 4                              | кросповидон                          | 15            | 4,29          |
| 5                              | Стеарат магния                       | 5,5           | 1,57          |
| 6                              | Коллоидный диоксид кремния           | 5,5           | 1,57          |
| Масса таблеток без покрытия    |                                      | 350,0         | 100,00        |
| Ингредиенты защитного покрытия |                                      |               |               |
| 7                              | InstaMoistshield                     | 10            | 2,50          |
| 8                              | Изопропиловый спирт                  | QS            | Q.S           |
| 9                              | Метилендихлорид                      | QS            | Q.S           |

| Ингредиенты энтеросолюбильного покрытия      |                     |       |       |
|----------------------------------------------|---------------------|-------|-------|
| 10                                           | Instacoat EN HPMC P | 25    | 8,00  |
| 11                                           | Изопропиловый спирт | QS    | Q.S   |
| 12                                           | Метилендихлорид     | QS    | Q.S   |
| Масса энтеросолюбильного покрытия            |                     | 35    | 10,50 |
| Масса таблеток с энтеросолюбильным покрытием |                     | 385,0 | -     |

Пример 4

| No                                           | Ингредиенты                       | Масса<br>в мг | % масс./масс. |
|----------------------------------------------|-----------------------------------|---------------|---------------|
| Сухое смешивание                             |                                   |               |               |
| 1                                            | лактоферрин                       | 100           | 47,62         |
| 2                                            | Гуанозин нуклеотид дифосфат (GDP) | 10            | 4,76          |
| 3                                            | дикальция фосфат                  | 74            | 35,24         |
| 4                                            | Кроскармеллоза натрия             | 15            | 7,14          |
| 5                                            | Стеарат магния                    | 5,5           | 2,62          |
| 6                                            | Коллоидный диоксид кремния        | 5,5           | 2,62          |
| Масса таблеток без покрытия                  |                                   | 210,0         | 100,0         |
| Ингредиенты защитного покрытия               |                                   |               |               |
| 7                                            | InstaMoistshield                  | 5,3           | 2,50          |
| 8                                            | Изопропиловый спирт               | QS            | Q.S           |
| 9                                            | Метилендихлорид                   | QS            | Q.S           |
| Ингредиенты энтеросолюбильного покрытия      |                                   |               |               |
| 10                                           | Instacoat EN HPMC P               | 19,7          | 8,95          |
| 11                                           | Изопропиловый спирт               | QS            | Q.S           |
| 12                                           | Метилендихлорид                   | QS            | Q.S           |
| Масса энтеросолюбильного покрытия            |                                   | 25            | 11,45         |
| Масса таблеток с энтеросолюбильным покрытием |                                   | 235,0         | -             |

Пример 5

| No               | Ингредиенты                        | Масса<br>в мг | % масс./масс. |
|------------------|------------------------------------|---------------|---------------|
| Сухое смешивание |                                    |               |               |
| 1                | лактоферрин                        | 100           | 43,48         |
| 2                | Гуанозин нуклеотид трифосфат (GTP) | 10            | 4,35          |
| 3                | Безводная лактоза                  | 94            | 40,87         |

|                                              |                            |       |        |
|----------------------------------------------|----------------------------|-------|--------|
| 4                                            | Натрия гликолят крахмала   | 15    | 6,52   |
| 5                                            | Стеарат магния             | 5,5   | 2,39   |
| 6                                            | Коллоидный диоксид кремния | 5,5   | 2,39   |
| Масса таблеток без покрытия                  |                            | 230,0 | 100,00 |
| Ингредиенты защитного покрытия               |                            |       |        |
| 7                                            | InstaMoistshield           | 7     | 3,00   |
| 8                                            | Изопропиловый спирт        | QS    | Q.S    |
| 9                                            | Метилендихлорид            | QS    | Q.S    |
| Ингредиенты энтérosолубильного покрытия      |                            |       |        |
| 10                                           | Instacoat EN HPMC P        | 18    | 7,90   |
| 11                                           | Изопропиловый спирт        | QS    | Q.S    |
| 12                                           | Метилендихлорид            | QS    | Q.S    |
| Масса энтérosолубильного покрытия            |                            | 25,0  | 10,90  |
| Масса таблеток с энтérosолубильным покрытием |                            | 255,0 | -      |

## Пример 6

| No                                      | Ингредиенты                          | Масса<br>в мг | % масс./масс. |
|-----------------------------------------|--------------------------------------|---------------|---------------|
| Сухое смешивание                        |                                      |               |               |
| 1                                       | лактоферрин                          | 100           | 33,33         |
| 2                                       | Динатрий гуанозин 5-монофосфат (GMP) | 10            | 3,33          |
| 3                                       | Гуанозин нуклеотид трифосфат (GTP)   | 80            | 26,67         |
| 4                                       | Безводная лактоза                    | 84            | 28,00         |
| 4                                       | Кроскармеллоза натрия                | 15            | 5,00          |
| 6                                       | Стеарат магния                       | 5,5           | 1,83          |
| 7                                       | Коллоидный диоксид кремния           | 5,5           | 1,83          |
| Масса энтérosолубильного покрытия       |                                      | 300,0         | 100,00        |
| Ингредиенты защитного покрытия          |                                      |               |               |
| 8                                       | InstaMoistshield                     | 7,5           | 2,50          |
| 9                                       | Изопропиловый спирт                  | QS            | Q.S           |
| 10                                      | Метилендихлорид                      | QS            | Q.S           |
| Ингредиенты энтérosолубильного покрытия |                                      |               |               |
| 11                                      | Instacoat EN HPMC P                  | 27,5          | 8,95          |
| 12                                      | Изопропиловый спирт                  | QS            | Q.S           |
| 13                                      | Метилендихлорид                      | QS            | Q.S           |

|                                              |       |       |
|----------------------------------------------|-------|-------|
| Масса энтросоллюбильного покрытия            | 35,0  | 11,45 |
| Масса таблеток с энтросоллюбильным покрытием | 335,0 | -     |

## Пример 7

| No                                           | Ингредиенты                          | Масса<br>в мг | % масс./масс. |
|----------------------------------------------|--------------------------------------|---------------|---------------|
| Сухое смешивание                             |                                      |               |               |
| 1                                            | лактоферрин                          | 100           | 25,00         |
| 2                                            | Динатрий гуанозин 5-монофосфат (GMP) | 10            | 2,50          |
| 3                                            | Гуанозин нуклеотид дифосфат (GDP)    | 100           | 25,00         |
| 4                                            | Гуанозин нуклеотид трифосфат (GTP)   | 80            | 20,00         |
| 5                                            | Микрокристаллическая целлюлоза 102   | 84            | 21,00         |
| 6                                            | кросповидон                          | 15            | 3,75          |
| 7                                            | Стеарат магния                       | 5,5           | 1,38          |
| 8                                            | Коллоидный диоксид кремния           | 5,5           | 1,38          |
| Масса таблеток без покрытия                  |                                      | 400,0         | 100,00        |
| Ингредиенты защитного покрытия               |                                      |               |               |
| 9                                            | InstaMoistshield                     | 12            | 3,00          |
| 10                                           | Изопропиловый спирт                  | QS            | Q.S           |
| 11                                           | Метилендихлорид                      | QS            | Q.S           |
| Ингредиенты энтросоллюбильного покрытия      |                                      |               |               |
| 12                                           | Instacoat EN HPMC P                  | 33            | 8,03          |
| 13                                           | Изопропиловый спирт                  | QS            | Q.S           |
| 14                                           | Метилендихлорид                      | QS            | Q.S           |
| Масса энтросоллюбильного покрытия            |                                      | 45,0          | 11,03         |
| Масса таблеток с энтросоллюбильным покрытием |                                      | 445,0         | -             |

## Пример 8

| No               | Ингредиенты                       | Масса<br>в мг | % масс./масс. |
|------------------|-----------------------------------|---------------|---------------|
| Сухое смешивание |                                   |               |               |
| 1                | лактоферрин                       | 100           | 40,00         |
| 2                | Гуанозин нуклеотид дифосфат (GDP) | 10            | 4,00          |
| 3                | витамин А                         | 2,5           | 1,00          |
| 4                | Дикальцийфосфат безводный         | 102,5         | 41,00         |
| 5                | Натрия гликолят крахмала          | 15            | 6,00          |

|                                              |                            |       |        |
|----------------------------------------------|----------------------------|-------|--------|
| 6                                            | Стеарат магния             | 10    | 4,00   |
| 7                                            | Коллоидный диоксид кремния | 10    | 4,00   |
| Масса таблеток без покрытия                  |                            | 250,0 | 100,00 |
| Ингредиенты защитного покрытия               |                            |       |        |
| 8                                            | InstaMoistshield           | 7,5   | 3,00   |
| 9                                            | Изопропиловый спирт        | QS    | Q.S    |
| 10                                           | Метилендихлорид            | QS    | Q.S    |
| Ингредиенты энтеросолубильного покрытия      |                            |       |        |
| 11                                           | Instacoat EN HPMC P        | 22,5  | 8,75   |
| 12                                           | Изопропиловый спирт        | QS    | Q.S    |
| 13                                           | Метилендихлорид            | QS    | Q.S    |
| Масса энтеросолубильного покрытия            |                            | 30,0  | 11,75  |
| Масса таблеток с энтеросолубильным покрытием |                            | 280,0 | -      |

## Пример 9

| No                                      | Ингредиенты                          | Масса<br>в мг | % масс./масс. |
|-----------------------------------------|--------------------------------------|---------------|---------------|
| Сухое смешивание                        |                                      |               |               |
| 1                                       | лактоферрин                          | 100           | 12,72         |
| 2                                       | Динатрий гуанозин 5-монофосфат (GMP) | 10            | 1,27          |
| 3                                       | витамин С                            | 500           | 63,61         |
| 4                                       | Безводная лактоза                    | 150           | 19,08         |
| 5                                       | Кроскармеллоза натрия                | 15            | 1,91          |
| 6                                       | Стеарат магния                       | 5,5           | 0,70          |
| 7                                       | Коллоидный диоксид кремния           | 5,5           | 0,70          |
| Масса таблеток без покрытия             |                                      | 786,0         | 100,00        |
| Ингредиенты защитного покрытия          |                                      |               |               |
| 8                                       | InstaMoistshield                     | 20            | 2,75          |
| 9                                       | Изопропиловый спирт                  | QS            | Q.S           |
| 10                                      | Метилендихлорид                      | QS            | Q.S           |
| Ингредиенты энтеросолубильного покрытия |                                      |               |               |
| 11                                      | Instacoat EN HPMC P                  | 64            | 8,15          |
| 12                                      | Изопропиловый спирт                  | QS            | Q.S           |
| 13                                      | Метилендихлорид                      | QS            | Q.S           |
| Масса энтеросолубильного покрытия       |                                      | 84,0          | 10,90         |

|                                              |       |   |
|----------------------------------------------|-------|---|
| Масса таблеток с энтеросолюбильным покрытием | 870,0 | - |
|----------------------------------------------|-------|---|

## Пример 10

| No                                           | Ингредиенты                       | Масса<br>в мг | % масс./масс. |
|----------------------------------------------|-----------------------------------|---------------|---------------|
| Сухое смешивание                             |                                   |               |               |
| 1                                            | лактоферрин                       | 100           | 40,00         |
| 2                                            | Гуанозин нуклеотид дифосфат (GTP) | 10            | 4,00          |
| 3                                            | фолиева кислота                   | 0,8           | 0,32          |
| 4                                            | Дикальцийфосфат безводный         | 104,2         | 41,68         |
| 5                                            | Натрия гликолят крахмала          | 15            | 6,00          |
| 6                                            | Стеарат магния                    | 10            | 4,00          |
| 7                                            | Коллоидный диоксид кремния        | 10            | 4,00          |
| Масса таблеток без покрытия                  |                                   | 250,0         | 100,00        |
| Ингредиенты защитного покрытия               |                                   |               |               |
| 8                                            | InstaMoistshield                  | 7,5           | 3,00          |
| 9                                            | Изопропиловый спирт               | QS            | Q.S           |
| 10                                           | Метилендихлорид                   | QS            | Q.S           |
| Ингредиенты энтеросолюбильного покрытия      |                                   |               |               |
| 11                                           | Instacoat EN HPMC P               | 22,5          | 8,75          |
| 12                                           | Изопропиловый спирт               | QS            | Q.S           |
| 13                                           | Метилендихлорид                   | QS            | Q.S           |
| Масса энтеросолюбильного покрытия            |                                   | 30,0          | 11,75         |
| Масса таблеток с энтеросолюбильным покрытием |                                   | 280,0         | -             |

## Пример 11

| No               | Ингредиенты                       | Масса<br>в мг | % масс./масс. |
|------------------|-----------------------------------|---------------|---------------|
| Сухое смешивание |                                   |               |               |
| 1                | лактоферрин                       | 100           | 40,00         |
| 2                | Гуанозин нуклеотид дифосфат (GTP) | 10            | 4,00          |
| 3                | витамин В <sub>12</sub>           | 5             | 2,00          |
| 4                | Дикальцийфосфат безводный         | 100           | 40,00         |
| 5                | Натрия гликолят крахмала          | 15            | 6,00          |
| 6                | Стеарат магния                    | 10            | 4,00          |
| 7                | Коллоидный диоксид кремния        | 10            | 4,00          |



|                                              |                     |       |        |
|----------------------------------------------|---------------------|-------|--------|
| Масса таблеток без покрытия                  |                     | 250,0 | 100,00 |
| Ингредиенты защитного покрытия               |                     |       |        |
| 8                                            | InstaMoistshield    | 7,5   | 3,00   |
| 9                                            | Изопропиловый спирт | QS    | Q.S    |
| 10                                           | Метилендихлорид     | QS    | Q.S    |
| Ингредиенты энтросоллюбильного покрытия      |                     |       |        |
| 11                                           | Instacoat EN HPMC P | 22,5  | 8,75   |
| 12                                           | Изопропиловый спирт | QS    | Q.S    |
| 13                                           | Метилендихлорид     | QS    | Q.S    |
| Масса энтросоллюбильного покрытия            |                     | 30,0  | 11,75  |
| Масса таблеток с энтросоллюбильным покрытием |                     | 280,0 | -      |

## Пример 12

| No                                           | Ингредиенты                          | Масса<br>в мг | % масс./масс. |
|----------------------------------------------|--------------------------------------|---------------|---------------|
| Сухое смешивание                             |                                      |               |               |
| 1                                            | лактоферрин                          | 100           | 40,00         |
| 2                                            | Динатрий гуанозин 5-монофосфат (GMP) | 10            | 4,00          |
| 3                                            | Гуанозин нуклеотид дифосфат (GDP)    | 10            | 4,00          |
| 4                                            | витамин А                            | 2,5           | 1,00          |
| 5                                            | Дикальцийфосфат безводный            | 92,5          | 37,00         |
| 6                                            | Натрия гликолят крахмала             | 15            | 6,00          |
| 7                                            | Стеарат магния                       | 10            | 4,00          |
| 8                                            | Коллоидный диоксид кремния           | 10            | 4,00          |
| Масса таблеток без покрытия                  |                                      | 250,0         | 100,00        |
| Ингредиенты защитного покрытия               |                                      |               |               |
| 9                                            | InstaMoistshield                     | 7,5           | 3,00          |
| 10                                           | Изопропиловый спирт                  | QS            | Q.S           |
| 11                                           | Метилендихлорид                      | QS            | Q.S           |
| Ингредиенты энтросоллюбильного покрытия      |                                      |               |               |
| 12                                           | Instacoat EN HPMC P                  | 22,5          | 8,75          |
| 13                                           | Изопропиловый спирт                  | QS            | Q.S           |
| 14                                           | Метилендихлорид                      | QS            | Q.S           |
| Масса энтросоллюбильного покрытия            |                                      | 30,0          | 11,75         |
| Масса таблеток с энтросоллюбильным покрытием |                                      | 280,0         | -             |

Пример 13

| No                                           | Ингредиенты                          | Масса<br>в мг | % масс./масс. |
|----------------------------------------------|--------------------------------------|---------------|---------------|
| Сухое смешивание                             |                                      |               |               |
| 1                                            | лактоферрин                          | 100           | 40,00         |
| 2                                            | Динатрий гуанозин 5-монофосфат (GMP) | 10            | 4,00          |
| 3                                            | Гуанозин нуклеотид дифосфат (GTP)    | 10            | 4,00          |
| 4                                            | фолиева кислота                      | 0,8           | 0,32          |
| 5                                            | Дикальцийфосфат безводный            | 94,2          | 37,68         |
| 6                                            | Натрия гликолят крахмала             | 15            | 6,00          |
| 7                                            | Стеарат магния                       | 10            | 4,00          |
| 8                                            | Коллоидный диоксид кремния           | 10            | 4,00          |
| Масса таблеток без покрытия                  |                                      | 250,0         | 100,00        |
| Ингредиенты защитного покрытия               |                                      |               |               |
| 9                                            | InstaMoistshield                     | 7,5           | 3,00          |
| 10                                           | Изопропиловый спирт                  | QS            | Q.S           |
| 11                                           | Метилендихлорид                      | QS            | Q.S           |
| Ингредиенты энтросоллюбильного покрытия      |                                      |               |               |
| 12                                           | Instacoat EN HPMC P                  | 22,5          | 8,75          |
| 13                                           | Изопропиловый спирт                  | QS            | Q.S           |
| 14                                           | Метилендихлорид                      | QS            | Q.S           |
| Масса энтросоллюбильного покрытия            |                                      | 30,0          | 11,75         |
| Масса таблеток с энтросоллюбильным покрытием |                                      | 280,0         | -             |

Пример 14

| No               | Ингредиенты                          | Масса<br>в мг | % масс./масс. |
|------------------|--------------------------------------|---------------|---------------|
| Сухое смешивание |                                      |               |               |
| 1                | лактоферрин                          | 100           | 33,33         |
| 2                | Динатрий гуанозин 5-монофосфат (GMP) | 10            | 3,33          |
| 3                | Микрокристаллическая целлюлоза 102   | 109           | 36,33         |
| 4                | кросповидон                          | 45            | 15,00         |
| 5                | Кроскармеллоза натрия                | 25            | 8,33          |
| 6                | Стеарат магния                       | 5,5           | 1,83          |
| 7                | Коллоидный диоксид кремния           | 5,5           | 1,83          |

|                                      |                     |       |        |
|--------------------------------------|---------------------|-------|--------|
| Масса таблеток без покрытия          |                     | 300,0 | 100,00 |
| Ингредиенты пленочного покрытия      |                     |       |        |
| 8                                    | Instacoat Universal | 8     | 2,68   |
| 9                                    | IPA                 | QS    | Q.S    |
| 10                                   | MDC                 | QS    | Q.S    |
| Масса пленочного покрытия            |                     | 8,0   | 2,68   |
| Масса таблеток с пленочным покрытием |                     | 308,0 | -      |

Пример 15

| No                                   | Ингредиенты                          | Масса<br>в мг | % масс./масс. |
|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------|---------------|
| Сухое смешивание                     |                                      |               |               |
| 1                                    | лактоферрин                          | 100           | 33,33         |
| 2                                    | Динатрий гуанозин 5-монофосфат (GMP) | 10            | 3,33          |
| 3                                    | Гуанозин нуклеотид дифосфат (GDP)    | 10            | 3,33          |
| 4                                    | Микрокристаллическая целлюлоза 102   | 99            | 33,00         |
| 5                                    | кросповидон                          | 45            | 15,00         |
| 6                                    | Кроскармеллоза натрия                | 25            | 8,33          |
| 7                                    | Стеарат магния                       | 5,5           | 1,83          |
| 8                                    | Коллоидный диоксид кремния           | 5,5           | 1,83          |
| Масса таблеток без покрытия          |                                      | 300,0         | 100,00        |
| Ингредиенты пленочного покрытия      |                                      |               |               |
| 9                                    | Instacoat Universal                  | 8             | 2,68          |
| 10                                   | IPA                                  | QS            | Q.S           |
| 11                                   | MDC                                  | QS            | Q.S           |
| Масса пленочного покрытия            |                                      | 8,0           | 2,68          |
| Масса таблеток с пленочным покрытием |                                      | 308,0         | -             |

Пример 16

| No               | Ингредиенты                          | Масса<br>в мг | % масс./масс. |
|------------------|--------------------------------------|---------------|---------------|
| Сухое смешивание |                                      |               |               |
| 1                | лактоферрин                          | 100           | 25,00         |
| 2                | Динатрий гуанозин 5-монофосфат (GMP) | 10            | 2,50          |
| 3                | Гуанозин нуклеотид дифосфат (GDP)    | 10            | 2,50          |
| 4                | витамин С                            | 125           | 31,25         |

|                                      |                                    |       |        |
|--------------------------------------|------------------------------------|-------|--------|
| 5                                    | Микрокристаллическая целлюлоза 102 | 74    | 18,50  |
| 6                                    | кросповидон                        | 45    | 11,25  |
| 7                                    | Кроскармеллоза натрия              | 25    | 6,25   |
| 8                                    | Стеарат магния                     | 5,5   | 1,38   |
| 9                                    | Коллоидный диоксид кремния         | 5,5   | 1,38   |
| Масса таблеток без покрытия          |                                    | 400,0 | 100,00 |
| Ингредиенты пленочного покрытия      |                                    |       |        |
| 10                                   | Instacoat Universal                | 12    | 3,00   |
| 11                                   | IPA                                | QS    | Q.S    |
| 12                                   | MDC                                | QS    | Q.S    |
| Масса пленочного покрытия            |                                    | 12,0  | 3,0    |
| Масса таблеток с пленочным покрытием |                                    | 412,0 | -      |

## Пример 17

| No                     | Ингредиенты                          | Масса<br>в мг | % масс./масс. |
|------------------------|--------------------------------------|---------------|---------------|
| Сухое смешивание       |                                      |               |               |
| 1                      | лактоферрин                          | 100           | 29,85         |
| 2                      | Динатрий гуанозин 5-монофосфат (GMP) | 10            | 2,99          |
| 3                      | витамин С                            | 125           | 37,31         |
| 4                      | Безводная лактоза                    | 49            | 14,63         |
| 5                      | кросповидон                          | 25            | 7,46          |
| 6                      | Кроскармеллоза натрия                | 15            | 4,48          |
| 7                      | Стеарат магния                       | 5,5           | 1,64          |
| 8                      | Коллоидный диоксид кремния           | 5,5           | 1,64          |
| Конечная масса капсулы |                                      | 450,0         | 100           |

## Пример 18

| No               | Ингредиенты                          | Масса<br>в мг | % масс./масс. |
|------------------|--------------------------------------|---------------|---------------|
| Сухое смешивание |                                      |               |               |
| 1                | лактоферрин                          | 100           | 42,55         |
| 2                | Динатрий гуанозин 5-монофосфат (GMP) | 10            | 4,26          |
| 3                | Микрокристаллическая целлюлоза 102   | 64            | 27,23         |
| 4                | кросповидон                          | 15            | 6,38          |
| 5                | Натрия гликолят крахмала             | 35            | 14,89         |

|                        |                            |       |      |
|------------------------|----------------------------|-------|------|
| 6                      | Стеарат магния             | 5,5   | 2,34 |
| 7                      | Коллоидный диоксид кремния | 5,5   | 2,34 |
| Конечная масса капсулы |                            | 295,0 | 100  |

## Пример 19

| No                     | Ингредиенты                        | Масса<br>в мг | % масс./масс. |
|------------------------|------------------------------------|---------------|---------------|
| Сухое смешивание       |                                    |               |               |
| 1                      | лактоферрин                        | 100           | 30,77         |
| 2                      | Гуанозин нуклеотид дифосфат (GDP)  | 100           | 30,77         |
| 3                      | Микрокристаллическая целлюлоза 102 | 74            | 22,77         |
| 4                      | кросповидон                        | 15            | 4,62          |
| 5                      | Кроскармеллоза натрия              | 25            | 7,69          |
| 6                      | Стеарат магния                     | 5,5           | 1,69          |
| 7                      | Коллоидный диоксид кремния         | 5,5           | 1,69          |
| Конечная масса капсулы |                                    | 400,0         | 100           |

## Пример 20

| No                   | Ингредиенты                                        | Масса в<br>мг | % масс./масс. |
|----------------------|----------------------------------------------------|---------------|---------------|
| Сухое смешивание     |                                                    |               |               |
| 1                    | лактоферрин                                        | 50            | 14,29         |
| 2                    | Динатрий гуанозин 5-монофосфат (GMP)               | 5             | 1,43          |
| 3                    | бисглицинат железа экв. 30 мг элементарного железа | 150           | 42,86         |
| 4                    | Микрокристаллическая целлюлоза pH 101              | 67,5          | 19,29         |
| 5                    | кросповидон                                        | 15            | 4,29          |
| 6                    | Кроскармеллоза натрия                              | 15            | 4,29          |
| Связующий раствор    |                                                    |               |               |
| 7                    | PVP K- 30                                          | 7,5           | 2,14          |
| 8                    | Изопропиловый спирт                                | QS            | QS            |
| Смазывающее вещество |                                                    |               |               |
| 9                    | кросповидон                                        | 15            | 4,29          |
| 10                   | Кроскармеллоза натрия                              | 15            | 4,29          |
| 11                   | Стеарат магния                                     | 5             | 1,43          |
| 12                   | Коллоидный диоксид кремния                         | 5             | 1,43          |

|                                             |                         |       |        |
|---------------------------------------------|-------------------------|-------|--------|
| Масса таблетки без покрытия                 |                         | 350,0 | 100,00 |
| Агент защитного покрытия                    |                         |       |        |
| 13                                          | InstaMoistshield        | 7     | 2,00   |
| 14                                          | Изопропиловый спирт     | QS    | QS     |
| 15                                          | метилендихлорид         | QS    | QS     |
| Агент энтросолюбильного покрытия            |                         |       |        |
| 16                                          | метакрилатный сополимер | 14,7  | 8,00   |
| 17                                          | Альгинат натрия         | 7,88  |        |
| 18                                          | глицерин                | 1,12  |        |
| 19                                          | Тальк                   | 4,3   |        |
| 20                                          | Очищенная вода          | QS    | QS     |
| Масса энтросолюбильного покрытия            |                         | 35,0  | 10,00  |
| Масса таблеток с энтросолюбильным покрытием |                         | 385   | -      |

## Пример 21

| No                          | Ингредиенты                                           | Масса в мг | % масс./масс. |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------|------------|---------------|
| Сухое смешивание            |                                                       |            |               |
| 1                           | лактоферрин                                           | 50         | 14,29         |
| 2                           | Гуанозин нуклеотид дифосфат (GDP)                     | 10         | 2,86          |
| 3                           | пирофосфат железа(II) экв. 30 мг элементарного железа | 130        | 37,14         |
| 4                           | Микрокристаллическая целлюлоза pH 101                 | 82,5       | 23,57         |
| 5                           | кросповидон                                           | 15         | 4,29          |
| 6                           | Кроскармеллоза натрия                                 | 15         | 4,29          |
| Связующий раствор           |                                                       |            |               |
| 7                           | HPMC 6 CPS                                            | 7,5        | 2,14          |
| 8                           | Изопропиловый спирт                                   | QS         | QS            |
| 9                           | Очищенная вода                                        | QS         | QS            |
| Смазывающее вещество        |                                                       |            |               |
| 10                          | кросповидон                                           | 15         | 4,29          |
| 11                          | Кроскармеллоза натрия                                 | 15         | 4,29          |
| 12                          | Стеарат магния                                        | 5          | 1,43          |
| 13                          | Коллоидный диоксид кремния                            | 5          | 1,43          |
| Масса таблетки без покрытия |                                                       | 350,0      | 100,0         |

|                                             |                     |       |      |
|---------------------------------------------|---------------------|-------|------|
| Агент защитного покрытия                    |                     |       |      |
| 14                                          | InstaMoistshield    | 7     | 2,00 |
| 15                                          | Изопропиловый спирт | QS    | QS   |
| 16                                          | метилендихлорид     | QS    | QS   |
| Агент энтросолубильного покрытия            |                     |       |      |
| 17                                          | шеллак              | 14,7  | 8,00 |
| 18                                          | Альгинат натрия     | 7,88  |      |
| 19                                          | глицерин            | 1,12  |      |
| 20                                          | Тальк               | 4,3   |      |
| 21                                          | Изопропиловый спирт | QS    | QS   |
| 22                                          | метилендихлорид     | QS    | QS   |
| Масса энтросолубильного покрытия            |                     | 35,0  | 10,0 |
| Масса таблеток с энтросолубильным покрытием |                     | 385,0 | -    |

## Пример 22

| №                           | Ингредиенты                                           | Масса<br>мг | % масс./масс. |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------|-------------|---------------|
| Сухое смешивание            |                                                       |             |               |
| 1                           | лактоферрин                                           | 50          | 12,50         |
| 2                           | Динатрий гуанозин 5-монофосфат (GMP)                  | 5           | 1,25          |
| 3                           | бисглицинат железа экв. 30 мг<br>элементарного железа | 150         | 37,50         |
| 4                           | Микрокристаллическая целлюлоза рН 101                 | 115         | 28,75         |
| 5                           | кросповидон                                           | 15          | 3,75          |
| 6                           | Кроскармеллоза натрия                                 | 15          | 3,75          |
| Связующий раствор           |                                                       |             |               |
| 7                           | PVP K- 30                                             | 10          | 2,50          |
| 8                           | фолиева кислота                                       | 0,2         | 0,05          |
| 9                           | Изопропиловый спирт                                   | QS          | QS            |
| Смазывающее вещество        |                                                       |             |               |
| 10                          | кросповидон                                           | 15          | 3,75          |
| 11                          | Кроскармеллоза натрия                                 | 15          | 3,75          |
| 12                          | Стеарат магния                                        | 4,8         | 1,20          |
| 13                          | Коллоидный диоксид кремния                            | 5           | 1,25          |
| Масса таблетки без покрытия |                                                       | 400,0       | 100,00        |

|                                             |                         |       |      |
|---------------------------------------------|-------------------------|-------|------|
| Агенты защитного покрытия                   |                         |       |      |
| 14                                          | InstaMoistshield        | 8     | 2,00 |
| 15                                          | Изопропиловый спирт     | QS    | QS   |
| 16                                          | метилендихлорид         | QS    | QS   |
| Агент энтросолюбильного покрытия            |                         |       |      |
| 17                                          | метакрилатный сополимер | 17    | 8,00 |
| 18                                          | Альгинат натрия         | 9     |      |
| 19                                          | глицерин                | 1,3   |      |
| 20                                          | Тальк                   | 4,9   |      |
| 21                                          | Очищенная вода          | QS    | QS   |
| Масса энтросолюбильного покрытия            |                         | 40,0  | 10,0 |
| Масса таблеток с энтросолюбильным покрытием |                         | 440,0 | -    |

## Пример 23

| No                          | Ингредиенты                                           | Масса в<br>мг | % масс./масс. |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------|---------------|---------------|
| Сухое смешивание            |                                                       |               |               |
| 1                           | лактоферрин                                           | 50            | 12,50         |
| 2                           | Гуанозин нуклеотид дифосфат (GTP)                     | 10            | 2,50          |
| 3                           | пирофосфат железа(II) экв. 30 мг элементарного железа | 130           | 32,50         |
| 4                           | Микрокристаллическая целлюлоза рН 101                 | 127,5         | 31,88         |
| 5                           | кросповидон                                           | 15            | 3,75          |
| 6                           | Кроскармеллоза натрия                                 | 15            | 3,75          |
| Связующий раствор           |                                                       |               |               |
| 7                           | PVP К- 30                                             | 7,5           | 1,88          |
| 8                           | витамин В <sub>12</sub>                               | 5             | 1,25          |
| 9                           | Изопропиловый спирт                                   | QS            | QS            |
| Смазывающее вещество        |                                                       |               |               |
| 10                          | кросповидон                                           | 15            | 3,75          |
| 11                          | Кроскармеллоза натрия                                 | 15            | 3,75          |
| 12                          | Стеарат магния                                        | 5             | 1,25          |
| 13                          | Коллоидный диоксид кремния                            | 5             | 1,25          |
| Масса таблетки без покрытия |                                                       | 400,0         | 100,0         |
| Агент защитного покрытия    |                                                       |               |               |



|                                              |                     |       |      |
|----------------------------------------------|---------------------|-------|------|
| 14                                           | InstaMoistshield    | 8     | 2,00 |
| 15                                           | Изопропиловый спирт | QS    | QS   |
| 16                                           | метилендихлорид     | QS    | QS   |
| Агент энтérosолубильного покрытия            |                     |       |      |
| 17                                           | шеллак              | 17    | 8,00 |
| 18                                           | Альгинат натрия     | 9     |      |
| 19                                           | глицерин            | 1,1   |      |
| 20                                           | Тальк               | 4,9   |      |
| 21                                           | Изопропиловый спирт | QS    | QS   |
| 22                                           | метилендихлорид     | QS    | QS   |
| Масса энтérosолубильного покрытия            |                     | 40,0  | 10,0 |
| Масса таблеток с энтérosолубильным покрытием |                     | 440,0 | -    |

## Пример 24

| No                          | Ингредиенты                                              | Масса в мг | % масс./масс. |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------|------------|---------------|
| Сухое смешивание            |                                                          |            |               |
| 1                           | лактоферрин                                              | 50         | 14,29         |
| 2                           | Динатрий гуанозин 5-монофосфат (GMP)                     | 5          | 1,43          |
| 3                           | пирофосфат железа(II) экв. 30 мг<br>элементарного железа | 130        | 37,14         |
| 4                           | витамин С                                                | 20         | 5,71          |
| 5                           | Микрокристаллическая целлюлоза рН 101                    | 60         | 17,14         |
| 6                           | кросповидон                                              | 15         | 4,29          |
| 7                           | Кроскармеллоза натрия                                    | 15         | 4,29          |
| Связующий раствор           |                                                          |            |               |
| 8                           | PVP K- 30                                                | 15         | 4,29          |
| 9                           | фолиевая кислота                                         | 0,2        | 0,06          |
| 10                          | Изопропиловый спирт                                      | QS         | QS            |
| Смазывающее вещество        |                                                          |            |               |
| 11                          | кросповидон                                              | 15         | 4,29          |
| 12                          | Кроскармеллоза натрия                                    | 15         | 4,29          |
| 13                          | Стеарат магния                                           | 4,8        | 1,37          |
| 14                          | Коллоидный диоксид кремния                               | 5          | 1,43          |
| Масса таблетки без покрытия |                                                          | 350,0      | 100,0         |
| Агент защитного покрытия    |                                                          |            |               |

|                                             |                         |       |      |
|---------------------------------------------|-------------------------|-------|------|
| 15                                          | InstaMoistshield        | 7     | 2,00 |
| 16                                          | Изопропиловый спирт     | QS    | QS   |
| 17                                          | метилендихлорид         | QS    | QS   |
| Агент энтросолюбильного покрытия            |                         |       |      |
| 18                                          | метакрилатный сополимер | 14,7  | 8,00 |
| 19                                          | Альгинат натрия         | 7,88  |      |
| 20                                          | глицерин                | 1,12  |      |
| 21                                          | Тальк                   | 4,3   |      |
| 22                                          | Очищенная вода          | QS    | QS   |
| Масса энтросолюбильного покрытия            |                         | 35,0  | 10,0 |
| Масса таблеток с энтросолюбильным покрытием |                         | 385,0 | -    |

## Пример 25

| No                          | Ингредиенты                                        | Масса в<br>мг | % масс./масс. |
|-----------------------------|----------------------------------------------------|---------------|---------------|
| Сухое смешивание            |                                                    |               |               |
| 1                           | лактоферрин                                        | 50            | 14,29         |
| 2                           | Гуанозин нуклеотид дифосфат (GDP)                  | 10            | 2,86          |
| 3                           | бисглицинат железа экв. 30 мг элементарного железа | 150           | 42,86         |
| 4                           | витамин А                                          | 2,5           | 0,71          |
| 5                           | Микрокристаллическая целлюлоза рН 101              | 47,7          | 13,63         |
| 6                           | кросповидон                                        | 15            | 4,29          |
| 7                           | Кроскармеллоза натрия                              | 15            | 4,29          |
| Связующий раствор           |                                                    |               |               |
| 8                           | PVP К- 30                                          | 15            | 4,29          |
| 9                           | витамин В 12                                       | 5             | 1,43          |
| 10                          | Изопропиловый спирт                                | QS            | QS            |
| Смазывающее вещество        |                                                    |               |               |
| 11                          | кросповидон                                        | 15            | 4,29          |
| 12                          | Кроскармеллоза натрия                              | 15            | 4,29          |
| 13                          | Стеарат магния                                     | 4,8           | 1,37          |
| 14                          | Коллоидный диоксид кремния                         | 5             | 1,43          |
| Масса таблетки без покрытия |                                                    | 350,0         | 100,00        |
| Агент защитного покрытия    |                                                    |               |               |

|                                             |                         |       |      |
|---------------------------------------------|-------------------------|-------|------|
| 15                                          | InstaMoistshield        | 7     | 2,00 |
| 16                                          | Изопропиловый спирт     | QS    | QS   |
| 17                                          | метилендихлорид         | QS    | QS   |
| Агент энтросолюбильного покрытия            |                         |       |      |
| 18                                          | метакрилатный сополимер | 14,7  | 8,00 |
| 19                                          | Альгинат натрия         | 7,88  |      |
| 20                                          | глицерин                | 1,12  |      |
| 21                                          | Тальк                   | 4,3   |      |
| 22                                          | Очищенная вода          | QS    | QS   |
| Масса энтросолюбильного покрытия            |                         | 35,0  | 10,0 |
| Масса таблеток с энтросолюбильным покрытием |                         | 385,0 | -    |

Пример 26: Данные о стабильности и данные о растворении примера 1 при 40°C, 75% RH

| No  | Продолжительность исследования |                                                                                            | начальны<br>й | 1 месяц       | 3 месяца      | 6 месяцев     |
|-----|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
|     | Тест                           | Спецификация                                                                               |               |               |               |               |
| 1.0 | Описание                       | Светло-розового цвета, круглой формы, двояковыпуклые таблетки с энтросолюбильным покрытием | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует |
| 2.0 | Средняя масса таблеток         | 335 ± 5%                                                                                   | 337 мг        | 335,0 мг      | 330,9 мг      | 335,5 мг      |
| 3.0 | Средняя масса 20 таблеток      | 6,7 ± 5%                                                                                   | 6,72 гр       | 6,75 гр       | 6,70 гр       | 6,72 гр       |
| 4.0 | Толщина                        | 4,2 ± 0,2 мм                                                                               | 4,21 мм       | 4,15 мм       | 4,13 мм       | 4,19 мм       |
| 5.0 | Тест на распадаемость          | 0,1 н, HCl - не распадаются в течение 2 часов; 6,8 pH фосфат -                             | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует |

|     |                     |                                     |        |        |       |        |
|-----|---------------------|-------------------------------------|--------|--------|-------|--------|
|     |                     | распадается в течение 1 часа        |        |        |       |        |
| 6.0 | Растворение         |                                     |        |        |       |        |
| 6.1 | Лактоферрин % белка | не менее 75% заявленного содержания | 91,5%  | 91,4%  | 91,5% | 92,5%  |
| 6.2 | Динатрий GMP        | не менее 75% заявленного содержания | 92,4%  | 93,4%  | 92,4% | 90,5%  |
| 7.0 | Анализ              |                                     |        |        |       |        |
| 7.1 | Лактоферрин % белка | От 90,0% до 110,0% от LC            | 100,1% | 100,2% | 99,9% | 100,2% |
| 7.2 | Динатрий GMP        | От 90,0% до 110,0% от LC            | 101,2% | 101,5% | 98,6% | 99,9%  |

Пример 27: Данные о стабильности и данные о растворении примера 4 при 40°C, 75% RH

| No  | продолжительность исследования |                                                                                            | начальны й    | 1 месяц       | 3 месяца      | 6 месяцев     |
|-----|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
|     | Тест                           | Спецификация                                                                               |               |               |               |               |
| 1.0 | Описание                       | Светло-розового цвета, круглой формы, двояковыпуклые таблетки с энтросолюбильным покрытием | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует |
| 2.0 | Средняя масса таблеток         | 235 ± 5%                                                                                   | 237,0 мг      | 238,1 мг      | 236,5 мг      | 237,4 мг      |
| 3.0 | Средняя масса 20 таблеток      | 4,7 ± 5%                                                                                   | 4,74 гр       | 4,78 гр       | 4,7 гр        | 4,71 гр       |
| 4.0 | Толщина                        | 4,7 ± 0,2 мм                                                                               | 4,71 мм       | 4,69 мм       | 4,74 мм       | 4,70 мм       |

|     |                       |                                                                                             |               |               |               |               |
|-----|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| 5.0 | Тест на распадаемость | 0,1 н, HCl - не распадаются в течение 2 часов; 6,8 pH фосфат - распадается в течение 1 часа | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует |
| 6.0 | Растворение           |                                                                                             |               |               |               |               |
| 6.1 | Лактоферрин% белка    | не менее 75% заявленного содержания                                                         | 91,7%         | 89,1%         | 92,1%         | 89,5%         |
| 6.2 | GDP                   | не менее 75% заявленного содержания                                                         | 90,0%         | 88,2%         | 94,1%         | 93,9%         |
| 7.0 | Анализ                |                                                                                             |               |               |               |               |
| 7.1 | Лактоферрин% белка    | От 90,0% до 110,0% от LC                                                                    | 101,9%        | 102,7%        | 100,3%        | 102,1%        |
| 7.2 | GDP                   | От 90,0% до 110,0% от LC                                                                    | 99,7%         | 103,5%        | 99,2%         | 103,5%        |

Пример 28: Данные о стабильности и данные о растворении примера 5 при 40°C, 75% RH

| No  | продолжительность исследования |                                                                                            | начальны<br>й | 1 месяц       | 3 месяца      | 6 месяцев     |
|-----|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
|     | Тест                           | Спецификация                                                                               |               |               |               |               |
| 1.0 | Описание                       | Светло-розового цвета, круглой формы, двояковыпуклые таблетки с энтросолюбильным покрытием | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует |
| 2.0 | Средняя масса таблеток         | 255 ± 5%                                                                                   | 254,8 мг      | 255,3 мг      | 256,5 мг      | 255,1 мг      |
| 3.0 | Средняя масса 20               | 5,1 ± 5%                                                                                   | 5,1 гр        | 5,3 гр        | 4,9 гр        | 5,4 гр        |

|     |                       |                                                                                             |               |               |               |               |
|-----|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
|     | таблеток              |                                                                                             |               |               |               |               |
| 4.0 | Толщина               | 4,1 ± 0,2 мм                                                                                | 4,14 мм       | 4,10 мм       | 4,0 мм        | 4,11 мм       |
| 5.0 | Тест на распадаемость | 0,1 н, HCl - не распадаются в течение 2 часов; 6,8 pH фосфат - распадаются в течение 1 часа | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует |
| 6.0 | Растворение           |                                                                                             |               |               |               |               |
| 6.1 | Лактоферрин% белка    | не менее 75% заявленного содержания                                                         | 94,2%         | 90,7%         | 91,2%         | 88,6%         |
| 6.2 | GTP                   | не менее 75% заявленного содержания                                                         | 92,1%         | 89,1%         | 93,4%         | 94,3%         |
| 7.0 | Анализ                |                                                                                             |               |               |               |               |
| 7.1 | Лактоферрин% белка    | От 90,0% до 110,0% от LC                                                                    | 102,8%        | 101,9%        | 100,1%        | 102,1%        |
| 7.2 | GTP                   | От 90,0% до 110,0% от LC                                                                    | 99,9%         | 102,9%        | 103,4%        | 99,7%         |

Пример 29: Данные о стабильности и данные о растворении примера 7 при 40°C, 75% RH

| N<br>о  | продолжительность исследования |                                                                                             | начальны<br>й | 1 месяц       | 3 месяца      | 6 месяцев     |
|---------|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
|         | Тест                           | Спецификация                                                                                |               |               |               |               |
| 1.<br>0 | Описание                       | Светло-розового цвета, круглой формы, двояковыпуклые таблетки с энтеросолюбильным покрытием | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует |
| 2.<br>0 | Средняя масса                  | 445 ± 5%                                                                                    | 445,3 мг      | 449,7 мг      | 450,0 мг      | 444,4 мг      |

|         |                                 |                                                                                                               |                   |                   |                   |                   |
|---------|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|         | таблеток                        |                                                                                                               |                   |                   |                   |                   |
| 3.<br>0 | Средняя<br>масса 20<br>таблеток | 8,84 ± 5%                                                                                                     | 8,88 гр           | 8,80 гр           | 8,86 гр           | 8,84 гр           |
| 4.<br>0 | Толщина                         | 5,2 ± 0,2 мм                                                                                                  | 5,26 мм           | 5,19 мм           | 5,27 мм           | 5,23 мм           |
| 5.<br>0 | Тест на<br>распадаемост<br>ь    | 0,1 н, HCl - не<br>распадаются в<br>течение 2<br>часов; 6,8 pH<br>фосфат -<br>распадается в<br>течение 1 часа | Соответст<br>вует | Соответст<br>вует | Соответст<br>вует | Соответст<br>вует |
| 6.<br>0 | Растворение                     |                                                                                                               |                   |                   |                   |                   |
| 6.<br>1 | Лактоферрин<br>% белка          | не менее 75%<br>заявленного<br>содержания                                                                     | 88,2%             | 91,2%             | 92,1%             | 91,1%             |
| 6.<br>2 | Динатрий<br>GMP                 | не менее 75%<br>заявленного<br>содержания                                                                     | 93,4%             | 94,8%             | 91,4%             | 93,6%             |
| 6.<br>3 | GDP                             | не менее 75%<br>заявленного<br>содержания                                                                     | 87,1%             | 89,1%             | 92,8%             | 98,9%             |
| 6.<br>4 | GTP                             | не менее 75%<br>заявленного<br>содержания                                                                     | 91,4%             | 93,6%             | 98,9%             | 99,6%             |
| 7.<br>0 | Анализ                          |                                                                                                               |                   |                   |                   |                   |
| 7.<br>1 | Лактоферрин<br>% белка          | От 90,0% до<br>110,0% от LC                                                                                   | 101,2%            | 99,7%             | 101,2%            | 99,5%             |
| 7.<br>2 | Динатрий<br>GMP                 | От 90,0% до<br>110,0% от LC                                                                                   | 97,2%             | 91,2%             | 97,1%             | 99,1%             |
| 7.      | GDP                             | От 90,0% до                                                                                                   | 93,4%             | 94,8%             | 98,2%             | 91,2%             |

|         |     |                             |       |       |       |       |
|---------|-----|-----------------------------|-------|-------|-------|-------|
| 3       |     | 110,0% от LC                |       |       |       |       |
| 7.<br>4 | GTP | От 90,0% до<br>110,0% от LC | 97,1% | 99,1% | 93,4% | 98,8% |

Пример 30: Данные о стабильности и данные о растворении примера 9 при 40°C, 75% RH

| N<br>o  | продолжительность<br>исследования |                                                                                             | начальный     | 1 месяц       | 3 месяца      | 6 месяцев     |
|---------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
|         | Тест                              | Спецификация                                                                                |               |               |               |               |
| 1.<br>0 | Описание                          | Светло-розового цвета, круглой формы, двояковыпуклые таблетки с энтеросолюбильным покрытием | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует |
| 2.<br>0 | Средняя масса таблеток            | 870 ± 5%                                                                                    | 875,3 мг      | 871,0 мг      | 869,5 мг      | 870,5 мг      |
| 3.<br>0 | Средняя масса 20 таблеток         | 17,4 ± 5%                                                                                   | 17,45гр       | 17,5 гр       | 17,11 гр      | 17,09 гр      |
| 4.<br>0 | Толщина                           | 10,5 ± 0,2 мм                                                                               | 10,6 мм       | 10,55 мм      | 10,4 мм       | 10,5 мм       |
| 5.<br>0 | Тест на распадаемость             | 0,1 н, HCl - не распадаются в течение 2 часов; 6,8 pH фосфат - распадается в течение 1 часа | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует |
| 6.<br>0 | Растворение                       |                                                                                             |               |               |               |               |
| 6.<br>1 | Лактоферрин % белка               | не менее 75% заявленного содержания                                                         | 89,5%         | 89,8%         | 90,1%         | 92,6%         |



|         |                        |                                             |        |        |        |        |
|---------|------------------------|---------------------------------------------|--------|--------|--------|--------|
| 6.<br>2 | Динатрий<br>GMP        | не менее 75%<br>заявленного<br>содержания   | 87,1%  | 88,0%  | 85,3%  | 86,5%  |
| 6.<br>3 | витамин С              | не менее 75%<br>заявленного<br>содержания   | 88,0%  | 85,3%  | 86,5%  | 88,0%  |
| 7.<br>0 | Анализ                 |                                             |        |        |        |        |
| 7.<br>1 | Лактоферрин<br>% белка | От 90,0% до<br>110,0% от LC                 | 100,7% | 102,7% | 100,0% | 100,5% |
| 7.<br>2 | Динатрий<br>GMP        | от 90,0% до<br>110,0% LC                    | 101,9% | 100,2% | 99,9%  | 99,8%  |
| 7.<br>3 | витамин С              | не менее 90,0%<br>заявленного<br>содержания | 101,0% | 98,7%  | 99,2%  | 99,7%  |

Пример 31: Данные о стабильности и данные о растворении примера 14 при 40°C, 75% RH

| No  | продолжительность<br>исследования |                                                                                                        | начальны<br>й     | 1 месяц           | 3 месяца          | 6 месяцев         |
|-----|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|     | Тест                              | Спецификация                                                                                           |                   |                   |                   |                   |
| 1.0 | Описание                          | Светло-<br>розового цвета,<br>таблетки<br>круглой<br>формы,<br>двойковыпуклы<br>е, покрытые<br>пленкой | Соответст<br>вует | Соответст<br>вует | Соответст<br>вует | Соответст<br>вует |
| 2.0 | Средняя<br>масса<br>таблеток      | 308 ± 5%                                                                                               | 310,0 мг          | 311,0 мг          | 315,5 мг          | 308,5 мг          |
| 3.0 | Средняя<br>масса 20<br>таблеток   | 6,16 ± 5%                                                                                              | 6,17 гр           | 6,17 гр           | 6,15 гр           | 6,10 гр           |
| 4.0 | Толщина                           | 4,2 ± 0,2 мм                                                                                           | 4,15 мм           | 4,18 мм           | 4,12 мм           | 4,18 мм           |

|     |                          |                                               |                   |                   |                   |                   |
|-----|--------------------------|-----------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 5.0 | Тест на<br>распадаемость | Должна<br>распасться в<br>течение 30<br>минут | Соответст<br>вует | Соответст<br>вует | Соответст<br>вует | Соответст<br>вует |
| 6.0 | Растворение              |                                               |                   |                   |                   |                   |
| 6.1 | Лактоферри<br>н% белка   | не менее 75%<br>заявленного<br>содержания     | 90,2%             | 89,8%             | 91,3%             | 92,3%             |
| 6.2 | Динатрий<br>GMP          | не менее 75%<br>заявленного<br>содержания     | 89,5%             | 90,2%             | 90,5%             | 91,2%             |
| 7.0 | Анализ                   |                                               |                   |                   |                   |                   |
| 7.1 | Лактоферри<br>н% белка   | От 90,0% до<br>110,0% от LC                   | 102,6%            | 103,1%            | 103,2%            | 101,2%            |
| 7.2 | Динатрий<br>GMP          | От 90,0% до<br>110,0% от LC                   | 104,8%            | 98,0%             | 97,6%             | 97,6%             |

Пример 32: Данные о стабильности и данные о растворении примера 17 при 40°C, 75% RH

| No  | продолжительность<br>исследования |                                                                                                                         | начальны<br>й     | 1 месяц           | 3 месяца          | 6 месяцев         |
|-----|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|     | Тест                              | Спецификация                                                                                                            |                   |                   |                   |                   |
| 1.0 | Описание                          | Светло-<br>розового цвета<br>гранулированн<br>ый порошок в<br>капсулах с<br>красной<br>крышкой и<br>красным<br>корпусом | Соответст<br>вует | Соответст<br>вует | Соответст<br>вует | Соответст<br>вует |
| 2.0 | Средняя<br>масса капсул           | 450 ± 5%                                                                                                                | 450,3 мг          | 449,9 мг          | 452,0 мг          | 451,5 мг          |
| 3.0 | Средняя<br>масса 20<br>капсул     | 9,0 ± 5%                                                                                                                | 9,0 гр            | 8,9 гр            | 9,2 гр            | 9,1 гр            |

|     |                                   |                                     |               |               |               |               |
|-----|-----------------------------------|-------------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| 4.0 | длина закрытой на «замок» капсулы | 23,4 ± 0,5 мм                       | 23,4 мм       | 23,1 мм       | 23,4 мм       | 23,7 мм       |
| 5.0 | Тест на распадаемость             | Не более 30 минут                   | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует |
| 6.0 | Растворение                       |                                     |               |               |               |               |
| 6.1 | Лактоферрин % белка               | не менее 75% заявленного содержания | 91,4%         | 93,6%         | 93,4%         | 94,8%         |
| 6.2 | Динатрий GMP                      | не менее 75% заявленного содержания | 87,1%         | 89,1%         | 88,2%         | 91,2%         |
| 6.3 | витамин С                         | не менее 75% заявленного содержания | 93,7%         | 94,5%         | 93,9%         | 89,9%         |
| 7.0 | Анализ                            |                                     |               |               |               |               |
| 7.1 | Лактоферрин % белка               | От 90,0% до 110,0% от LC            | 100,6%        | 100,1%        | 102,8%        | 98,9%         |
| 7.2 | Динатрий GMP                      | От 90,0% до 110,0% от LC            | 101,2%        | 99,5%         | 101,2%        | 99,7%         |
| 7.3 | витамин С                         | От 90,0% до 110,0% от LC            | 100,3%        | 98,9%         | 102,1%        | 102,4%        |

Пример 33: Данные о стабильности и данные о растворении примера 20 при 40°C, 75% RH

| No  | продолжительность исследования |                                                                           | начальны й    | 1 месяц       | 3 месяца      | 6 месяцев     |
|-----|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
|     | Тест                           | Спецификация                                                              |               |               |               |               |
| 1.0 | Описание                       | От белого до почти белого цвета, круглой формы, двояковыпуклые таблетки с | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует |

|     |                                                                |                                                                                                |               |               |               |               |
|-----|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
|     |                                                                | энтеросолюбильным покрытием                                                                    |               |               |               |               |
| 2.0 | Средняя масса таблеток                                         | $385 \pm 5\%$                                                                                  | 386,5 мг      | 385,8 мг      | 384,6 мг      | 390,3 мг      |
| 3.0 | Средняя масса 20 таблеток                                      | $7,7 \pm 5\%$                                                                                  | 7,72 гр       | 7,75 гр       | 7,70 гр       | 7,73 гр       |
| 4.0 | Толщина                                                        | $4,7 \pm 0,2$ мм                                                                               | 4,72 мм       | 4,75 мм       | 4,73 мм       | 4,75 мм       |
| 5.0 | Тест на распадаемость                                          | 0,2 н, HCl - не распадаются в течение 2 часов;<br>6,8 рН фосфат - распадается в течение 1 часа | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует |
| 6.0 | Растворение                                                    |                                                                                                |               |               |               |               |
| 6.1 | Лактоферрин % белка                                            | не менее 75% заявленного содержания                                                            | 91,7%         | 92,1%         | 93,8%         | 94,2%         |
| 6.2 | Динатрий GMP                                                   | не менее 75% заявленного содержания                                                            | 95,3%         | 91,8%         | 91,8%         | 92,3%         |
| 6.3 | бисглицинат железа, эквивалентный элементарному железу 30,0 мг | не менее 75% заявленного содержания                                                            | 91,5%         | 92,6%         | 93,1%         | 91,5%         |
| 7.0 | Анализ                                                         |                                                                                                |               |               |               |               |
| 7.1 | Лактоферрин % белка                                            | От 90,0% до 110,0% от LC                                                                       | 99,5%         | 100,2%        | 99,9%         | 101,2%        |
| 7.2 | Динатрий GMP                                                   | От 90,0% до 110,0% от LC                                                                       | 100,2%        | 99,5%         | 100,1%        | 100,9%        |

|     |                                                                                    |                             |       |        |       |       |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------|--------|-------|-------|
| 7.3 | бисглицинат<br>железа,<br>эквивалентн<br>ый<br>элементарно<br>му железу<br>30,0 мг | От 90,0% до<br>110,0% от LC | 99,9% | 100,1% | 99,5% | 98,4% |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------|--------|-------|-------|

Пример 34: Данные о стабильности и данные о растворении примера 22 при 40°C, 75% RH

| No  | продолжительность<br>исследования |                                                                                                                             | начальны<br>й     | 1 месяц           | 3 месяца          | 6 месяцев         |
|-----|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|     | Тест                              | Спецификация                                                                                                                |                   |                   |                   |                   |
| 1.0 | Описание                          | От белого до<br>почти белого<br>цвета, круглой<br>формы,<br>двойковыпуклые<br>таблетки с<br>энтеросолюбильны<br>м покрытием | Соответст<br>вует | Соответст<br>вует | Соответст<br>вует | Соответст<br>вует |
| 2.0 | Средняя<br>масса<br>таблеток      | 440 ± 5%                                                                                                                    | 440,5 мг          | 441,8 мг          | 440,3 мг          | 442,1 мг          |
| 3.0 | Средняя<br>масса 20<br>таблеток   | 8,8 ± 5%                                                                                                                    | 8,82 гр           | 8,83 гр           | 8,81 гр           | 8,85 гр           |
| 4.0 | Толщина                           | 5,4 ± 0,2 мм                                                                                                                | 5,45 мм           | 5,35 мм           | 5,42 мм           | 5,47 мм           |
| 5.0 | Тест на<br>распадаем<br>ость      | 0,1 н, HCl - не<br>распадаются в<br>течение 2 часов;<br>6,8 pH фосфат -<br>распадается в<br>течение 1 часа                  | Соответст<br>вует | Соответст<br>вует | Соответст<br>вует | Соответст<br>вует |
| 6.0 | Растворение                       |                                                                                                                             |                   |                   |                   |                   |
| 6.1 | Лактоферр                         | не менее 75%                                                                                                                | 90,1%             | 91,2%             | 90,5%             | 91,4%             |

|     |                                                                |                                        |        |       |        |        |
|-----|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------|-------|--------|--------|
|     | ин% белка                                                      | заявленного содержания                 |        |       |        |        |
| 6.2 | Динатрий GMP                                                   | не менее 75%<br>заявленного содержания | 91,2%  | 90,3% | 92,1%  | 90,8%  |
| 6.3 | бисглицинат железа, эквивалентный элементарному железу 30,0 мг | не менее 75%<br>заявленного содержания | 92,2%  | 92,9% | 92,1%  | 91,5%  |
| 6.4 | фолиева кислота                                                | не менее 75%<br>заявленного содержания | 89,3%  | 90,1% | 90,3%  | 89,9%  |
| 7.0 | Анализ                                                         |                                        |        |       |        |        |
| 7.1 | Лактоферрин% белка                                             | От 90,0% до 110,0% от LC               | 100,5% | 99,4% | 99,5%  | 100,2% |
| 7.2 | Динатрий GMP                                                   | От 90,0% до 110,0% от LC               | 100,2% | 99,5% | 100,1% | 101,9% |
| 7.3 | бисглицинат железа, эквивалентный элементарному железу 30,0 мг | От 90,0% до 110,0% от LC               | 100,1% | 99,9% | 100,9% | 100,4% |
| 7.4 | фолиева кислота                                                | Не менее 90,0% LC                      | 99,9%  | 99,8% | 100,6% | 101,2% |

Пример 35: Данные о стабильности и данные о растворении примера 25 при 40°C, 75% RH

| No | продолжительность исследования | начальный | 1 месяц | 3 месяца | 6 месяцев |
|----|--------------------------------|-----------|---------|----------|-----------|
|----|--------------------------------|-----------|---------|----------|-----------|

|     | Тест                                                   | Спецификация                                                                                |               |               |               |               |
|-----|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| 1.0 | Описание                                               | Желтого цвета, круглой формы, двояковыпуклые таблетки с энтросоллюбильным покрытием         | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует |
| 2.0 | Средняя масса таблеток                                 | $385 \pm 5\%$                                                                               | 390 мг        | 388 мг        | 384 мг        | 386 мг        |
| 3.0 | Средняя масса 20 таблеток                              | $7,7 \pm 5\%$                                                                               | 7,72 гр       | 7,79 гр       | 7,68 гр       | 7,72 гр       |
| 4.0 | Толщина                                                | $4,7 \pm 0,2$ мм                                                                            | 4,72 мм       | 4,74 мм       | 4,76мм        | 4,75 мм       |
| 5.0 | Тест на распадаемость                                  | 0,1 н. HCl - не распадаются в течение 2 часов; 6,8 рН фосфат - распадается в течение 1 часа | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует |
| 6.0 | Растворение                                            |                                                                                             |               |               |               |               |
| 6.1 | Лактоферрин% белка                                     | не менее 75% заявленного содержания                                                         | 90,1%         | 90,3%         | 91,1%         | 90,3%         |
| 6.2 | Динатрий GMP                                           | не менее 75% заявленного содержания                                                         | 90,9%         | 92,1%         | 91,9%         | 92,1%         |
| 6.3 | бисглицинат железа, эквивалентный элементарному железу | не менее 75% заявленного содержания                                                         | 92,5%         | 92,6%         | 90,8%         | 95,1%         |

|     |                                                                                        |                                           |        |       |        |        |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------|-------|--------|--------|
|     | 30,0 мг                                                                                |                                           |        |       |        |        |
| 6.4 | фолиева<br>кислота                                                                     | не менее 75%<br>заявленного<br>содержания | 91,3%  | 92,5% | 92,9%  | 91,4%  |
| 6.5 | витамин С                                                                              | не менее 75%<br>заявленного<br>содержания | 90,5%  | 89,5% | 91,5%  | 92,1%  |
| 7.0 | Анализ                                                                                 |                                           |        |       |        |        |
| 7.1 | Лактоферрин% белка                                                                     | От 90,0% до<br>110,0% от LC               | 100,5% | 99,4% | 99,5%  | 100,2% |
| 7.2 | Динатрий<br>GMP                                                                        | От 90,0% до<br>110,0% от LC               | 100,2% | 99,5% | 100,1% | 101,9% |
| 7.3 | бисглицин<br>ат железа,<br>эквивалент<br>ный<br>элементар<br>ному<br>железу<br>30,0 мг | От 90,0% до<br>110,0% от LC               | 100,1% | 99,9% | 100,9% | 100,4% |
| 7.4 | фолиева<br>кислота                                                                     | Не менее 90,0% LC                         | 99,9%  | 99,8% | 100,6% | 101,2% |
| 7.5 | витамин С                                                                              | Не менее 90,0% LC                         | 101,0% | 98,7% | 99,2%  | 99,7%  |

### Пример 36: Исследование на животных

Скрининг фармацевтической композиции/препарата, содержащей комбинацию лактоферрина+гуанозиновый нуклеотид или его фармацевтически приемлемой соли с или без необязательных ингредиентов, против анемии, вызванной железодефицитной диетой (IDD), у крыс. Для этого исследования были оценены различные параметры, такие как уровень гемоглобина, уровень гематокрита, уровень сывороточного железа, уровень ферропортина, уровень ферритина в сыворотке, уровень гепсидина и уровень IL-6. Следующие испытания были проведены с использованием рекомендаций Wang X1, Liu S, Xu H, Yan W, Effects of recombinant human lactoferrin on improving the iron status of IDA. Wei Sheng Yan Jiu. 2012 Jan; 41(1):13-7, 22 and Nora M. El-Sheikh, the Protective Effect of Soybean and Thyme on Iron Deficiency Anemia in Rats, the Egyptian Journal of Hospital Medicine (2008) Vol., 33: 510- 520 в опубликованных.

72 самцов крыс линии Вистар (Rat Rattus) (по 6 на группу) содержали в помещении



для животных в атмосфере свет/темнота на основе 12-часового цикла с температурой и относительной влажностью в диапазоне  $22\pm 3^{\circ}\text{C}$  и 30-70%, соответственно. Для поддержания соответствующих условий температуру и относительную влажность регистрировали три раза в день. Все животные были акклиматизированы в течение как минимум пяти дней. Животных содержали в экспериментальной установке не менее 30 минут один раз в течение периода акклиматизации для снижения стресса. Животных взвешивали в день поступления и ежедневно наблюдали за отклонениями, если таковые имели место. Подробные записи акклиматизации также были сохранены. Крыс содержали по 6 на клетку в чистых стерилизованных полипропиленовых клетках. Во время полного эксперимента, животные получали стандартный сертифицированный гранулированный корм для крысы (производства Keval sales corporation, Vadodara) и питьевую воду, обработанную методом обратного осмоса *ad libitum*. Отчеты по анализу микробной нагрузки и загрязнителей в кормах, воде и содержании питательных веществ в кормах также были сохранены.

Для оценки активности против IDD индуцированной анемии было обследовано семьдесят две (72) крысы, которые были разделены на двенадцать групп. Для сравнительного анализа группы были разделены на нормальный контроль (группа 1), контроль заболевания (группа 2), группы лечения с отдельными компонентами (группа 3, группа 4, группа 5, группа 6 и группа 7 в виде лактоферрина, динатрий гуанозин монофосфата (GMP), гуанозиндифосфата (GDP), гуанозин трифосфата (GTP) и витамина С, соответственно), тестируемая композиция/состав по настоящему изобретению (группа 8 в виде комбинации лактоферрин+динатрий GMP, группа 9 в виде комбинации лактоферрин+GDP, группа 10 в виде комбинации лактоферрин+GTP, группа 11 в виде комбинации лактоферрин+динатрий GMP+витамин С) и референтный стандартный препарат (группа 12). В таблице 1 приведены подробные данные о различных группах и методах лечения, проведенных в исследовании, где группа No. G3-G12 представляют собой группы лечения.

Таблица 1

| №. | Группа | Количество животных (самец) | Концентрация дозы (мг/кг, п.о.)        |
|----|--------|-----------------------------|----------------------------------------|
| 1  | G1     | 6                           | Нормальный контроль                    |
| 2  | G2     | 6                           | контроль заболевания                   |
| 3  | G3     | 6                           | лактоферрин (20 мг/кг)                 |
| 4  | G4     | 6                           | Динатрий гуанозин монофосфат (2 мг/кг) |
| 5  | G5     | 6                           | Гуанозин дифосфат (2 мг/кг)            |
| 6  | G6     | 6                           | Гуанозин трифосфат (2 мг/кг)           |
| 7  | G7     | 6                           | витамин С (103 мг/кг)                  |

|    |     |   |                                                                                            |
|----|-----|---|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| 8  | G8  | 6 | комбинация лактоферрина (20 мг/кг) + Динатрий GMP (2 мг/кг) (Пр 1)                         |
| 9  | G9  | 6 | комбинация лактоферрина (20 мг/кг) + GDP (2 мг/кг) (Пр 4)                                  |
| 10 | G10 | 6 | комбинация лактоферрина (20 мг/кг) + GTP (2 мг/кг) (Пр 5)                                  |
| 11 | G11 | 6 | комбинация лактоферрина (20 мг/кг) + Динатрий GMP (2 мг/кг) + витамин С (103 мг/кг) (Пр 9) |
| 12 | G12 | 6 | FeSO <sub>4</sub> (53 мг/кг)                                                               |

### **Протокол лечения:**

Для индукции модели анемии, индуцированной железодефицитной диетой:

Рассматриваемым животным группы No. 2-12 вводили IDD (3 мг Fe/кг рациона) в течение 3 недель, в то время как животные группы 1 получали нормальный гранулированный корм (35 мг Fe/кг рациона).

После 3 недель применения соответствующей диеты уровень гемоглобина определяли у каждого животного. Учитывая низкое повышение уровня гемоглобина, уровня % гематокрита (HCT%) и уровня железа в сыворотке, дальнейшее применение диеты было продолжено еще в течение двух (2) недель.

Через 5 недель (35 дней) применения соответствующей диеты, снова анализировали уровень гемоглобина, уровень HCT % и уровень железа в сыворотке, а затем начинали соответствующее медикаментозное лечение с непрерывным введением диет с дефицитом железа во всех группах, как указано выше в Таблице 1.

После 9 недель соответствующего медикаментозного лечения (всего через 14 недель от начала исследования - 98 дней) были измерены различные биохимические параметры для оценки эффекта соответствующей индивидуальной и комбинированной терапии на модель железодефицитной анемии (G3 - G12).

### **Наблюдения:**

A. Клинические наблюдения (ежедневно)

B. Смертность (ежедневно)

C. Масса тела (вначале и затем еженедельно до конца исследования)

D. Через 3 и 5 недель железодефицитной пищевой добавки

(i) Гематологические показатели (количество эритроцитов, уровень гемоглобина, % гематокрита, MCV, MCH и MCHC).

(ii) уровень железа в сыворотке.

E. По окончании 14 недель исследования

(i) Гематологические показатели (количество эритроцитов, уровень гемоглобина, % гематокрита, MCV, MCH и MCHC).

(ii) Биохимические показатели (уровень железа в сыворотке, уровень

ферропортина, уровень ферритина в сыворотке, уровень гепсидина, уровень IL-6).

Статистический анализ: Проводили однофакторный дисперсионный анализ с последующим тестом Тьюки, и значение  $p < 0,05$  считается статистически значимым.

Результат:

Эффект на массу тела: В течение периода исследования не наблюдали значимых изменений в массе тела группы, получившей лечение, и группы контроля заболевания животных по сравнению с группой нормального контроля.

Наблюдение у клетки: Никаких значимых изменений не наблюдали в нормальной контрольной группе и группе, получившей лечение, животных по сравнению с контрольной группой в течение периода исследования.

Смертность: На 21 день наблюдали один смертельный случай в группе 2; на 35-й день - один смертельный случай был обнаружен в группе 2, один смертельный случай был найден в группе 6 и два смертельных случая были обнаружены в группе 12.

Гематология: (Через 3 недели и 5 недель кормового вмешательства и через 9 недель лечения)

Через 3 и 5 недель: Не наблюдали значимых изменений в гематологическом параметре, таком как (количество эритроцитов, MCV, MCH и MCHC в группе контроля заболевания (G2) и в группе, получавшей лечение (G3-G12), животных, по сравнению с группой нормального контроля после введения железодефицитной диеты в течение 3 и 5 недель, соответственно.

Однако наблюдалось значительное снижение уровня гемоглобина и % гематокрита в группе контроля заболевания (G2) и в группах, получавших лечение (G3-G12), животных по сравнению с группой нормального контроля после приема железодефицитной диеты в течение 5 недель. При этом значимые изменения указанных параметров не наблюдали после приема железодефицитной диеты в течение 3 недель.

Через 9 недель лечения: Уровень гемоглобина и уровень % гематокрита был повышен во всех группах животных, получавших лечение (G3-G12), по сравнению с группой контроля заболевания (G2) после лечения в течение 9 недель. Более того, значительное увеличение уровня гемоглобина и уровня % гематокрита наблюдали в G8-G11 (комбинация лактоферрина) и G12 по сравнению с группой контроля заболевания (G2). (См. Таблицу 2 и фиг.1-2)

Не наблюдали значимых изменений в другом гематологическом параметре, таком как (количество эритроцитов, MCV, MCH и MCHC во всех группах животных, получавших лечение (G3-G12), по сравнению группой контроля заболевания (G2) после лечения в течение 9 недель.

Биохимия сыворотки:

Уровень железа в сыворотке

Через 3 и 5 недель: Наблюдалось значительное снижение уровня железа в сыворотке в группе контроля заболевания (G2) и группах, получавших лечение (G3-G12), по сравнению с группой нормального контроля после приема железодефицитной диеты в

течение 5 недель. При этом значимого изменения указанного показателя не наблюдали после приема железодефицитной диеты в течение 3 недель.

Через 9 недель лечения: Уровень железа в сыворотке был повышен во всех группах животных, получавших лечение (G3-G12), по сравнению группой контроля заболевания (G2) после лечения в течение 9 недель. Более того, было значительное увеличение уровня сывороточного железа в случае G8-G11 (комбинация лактоферрина) и G12 ( $\text{FeSO}_4$ ) по сравнению с группой контроля заболевания (G2). (См. Таблицу 2 и фиг. 3)

Таблица 2 - Изменения в уровне гемоглобина, гематокрита и железа в сыворотке

| Гр. No. | ID группы      | Гемоглобин             |                       |                                                  | гематокрит         |                   |                                                  | железо в сыворотке   |                     |                                                  |
|---------|----------------|------------------------|-----------------------|--------------------------------------------------|--------------------|-------------------|--------------------------------------------------|----------------------|---------------------|--------------------------------------------------|
|         |                | перед лечением (мг/дл) | После лечения (мг/дл) | % Изменений по сравнению с контролем заболевания | перед лечением (%) | После лечения (%) | % Изменений по сравнению с контролем заболевания | перед лечением (ppm) | После лечения (ppm) | % Изменений по сравнению с контролем заболевания |
|         |                | День 35                | День 98               | День 98                                          | День 35            | День 98           | День 98                                          | День 35              | День 98             | День 98                                          |
| G1      | нормальная     | 14,22                  | 15,51                 | —                                                | 43,19              | 46,87             | —                                                | 9,37                 | 10,03               | —                                                |
| G2      | заболевание    | 8,44                   | 6,52                  | —                                                | 34,30              | 25,71             | —                                                | 2,98                 | 2,67                | —                                                |
| G3      | лактоферрин    | 8,80                   | 10,35                 | 58,8                                             | 35,33              | 40,17             | 56,3                                             | 3,08                 | 5,31                | 99,1                                             |
| G4      | Динаматрий GMP | 8,54                   | 9,18                  | 40,8                                             | 35,35              | 38,89             | 51,3                                             | 2,82                 | 3,43                | 28,8                                             |
| G5      | GDP            | 8,62                   | 9,34                  | 43,4                                             | 35,61              | 37,77             | 46,9                                             | 3,30                 | 3,99                | 49,7                                             |
| G6      | GTP            | 8,45                   | 9,12                  | 39,9                                             | 35,74              | 37,96             | 47,7                                             | 3,03                 | 3,98                | 49,2                                             |
| G7      | Вит. С         | 8,28                   | 9,22                  | 41,5                                             | 35,64              | 37,24             | 44,9                                             | 2,76                 | 3,54                | 32,7                                             |

|     |                                                   |      |       |       |       |       |      |      |      |       |
|-----|---------------------------------------------------|------|-------|-------|-------|-------|------|------|------|-------|
| G8  | лакто<br>ферри<br>н+Дин<br>атрий<br>GMP           | 8,36 | 12,52 | 92,1  | 34,84 | 45,09 | 75,4 | 2,67 | 8,50 | 218,9 |
| G9  | лакто<br>ферри<br>н+GD<br>P                       | 8,40 | 12,08 | 85,3  | 35,98 | 44,29 | 72,3 | 2,73 | 8,20 | 207,8 |
| G10 | лакто<br>ферри<br>н+GT<br>P                       | 8,36 | 12,04 | 84,7  | 35,48 | 44,62 | 73,6 | 2,83 | 8,27 | 210,2 |
| G11 | лакто<br>ферри<br>н+Дин<br>атрий<br>GMP+<br>вит.С | 8,74 | 14,89 | 128,5 | 35,98 | 46,04 | 79,1 | 3,38 | 9,26 | 247,5 |
| G12 | FeSO <sub>4</sub>                                 | 8,71 | 15,25 | 134,0 | 35,10 | 47,22 | 83,7 | 2,43 | 9,84 | 269,2 |

#### Биохимические показатели сыворотки

Через 9 недель лечения, Были протестированы различные биохимические параметры сыворотки, такие как уровень гепсидина, уровень ферропортина, уровень ферритина в сыворотке и уровень IL-6, и полученный результат обсуждается ниже:

#### Уровень ферропортина

Уровень ферропортина был снижен в случае группы контроля заболевания (G2) по сравнению с группой нормального контроля (G1).

Наблюдалось увеличение уровня ферропортина во всех группах животных, получивших лечение (G3-G12), по сравнению с группой контроля заболевания (G2) после лечения через 9 недель. Более того, было значительное увеличение уровня ферропортина в случае G8-G11 (комбинация лактоферрина) по сравнению с группой контроля заболевания (G2). Тем не менее, не наблюдали никаких значимых изменений в уровне ферропортина в G12 (FeSO<sub>4</sub>) по сравнению с группой контроля заболевания (G2). (См. Таблицу 3 и фиг. 4)

#### Уровень сывороточного ферритина, гепсидина и IL-6

Уровень гепсидина и IL-6 были значительно повышены в случае группы контроля

заболевания (G2) по сравнению с группой нормального контроля (G1), хотя было отмечено, что значение ферритина было незначительно увеличено. Наблюдалось снижение уровня сывороточного ферритина, гепсидина и IL-6 во всех группах животных, получавших лечение, (G3-G12) по сравнению с группой контроля заболевания (G2) после лечения в течение 9 недель. Более того, было значительное снижение уровня сывороточного ферритина, гепсидина и IL-6 в случае G8-G11 (комбинация лактоферрина) по сравнению с группой контроля заболевания (G2). Тем не менее, не наблюдалось значимых изменений уровня сывороточного ферритина, гепсидина и IL-6 в G12 (FeSO<sub>4</sub>) по сравнению с группой контроля заболевания (G2). (См. Таблицу 3 и фиг. 5-7)

Таблица 3 - Изменения уровня ферропортина, ферритина, гепсидина и IL-6

| Гр.<br>No | ID<br>группы    | ферропортин                 |                                                              | ферритин                    |                                                              | гепсидин                    |                                                              | IL-6                        |                                                              |
|-----------|-----------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------|
|           |                 | После<br>лечения<br>(нг/мл) | %<br>Изменений по<br>сравнению с<br>контролем<br>заболевания | После<br>лечения<br>(нг/мл) | %<br>Изменений по<br>сравнению с<br>контролем<br>заболевания | После<br>лечения<br>(нг/мл) | %<br>Изменений по<br>сравнению с<br>контролем<br>заболевания | После<br>лечения<br>(пг/мл) | %<br>Изменений по<br>сравнению с<br>контролем<br>заболевания |
|           |                 | День<br>98                  | День<br>98                                                   | День<br>98                  | День 98                                                      | День<br>98                  | День 98                                                      | День<br>98                  | День<br>98                                                   |
| G1        | нормальная      | 6,2                         | —                                                            | 716                         | —                                                            | 2223                        | —                                                            | 30,9                        | —                                                            |
| G2        | заболевание     | 2,7                         | —                                                            | 740                         | —                                                            | 4400                        | —                                                            | 62,4                        | —                                                            |
| G3        | лактоферрин     | 3,6                         | 31,4                                                         | 680                         | -8,1                                                         | 3830                        | -13,0                                                        | 57,2                        | -8,2                                                         |
| G4        | Динатрий GMP    | 3,0                         | 11,4                                                         | 700                         | -5,4                                                         | 4303                        | -2,2                                                         | 62,9                        | 0,9                                                          |
| G5        | GDP             | 3,0                         | 11,1                                                         | 702                         | -5,1                                                         | 4351                        | -1,1                                                         | 62,2                        | -0,3                                                         |
| G6        | GTP             | 3,0                         | 9,5                                                          | 698                         | -5,7                                                         | 4392                        | -0,2                                                         | 62,2                        | -0,2                                                         |
| G7        | Вит. С          | 3,1                         | 12,9                                                         | 689                         | -6,9                                                         | 4267                        | -3,0                                                         | 63,4                        | 1,6                                                          |
| G8        | лактоферрин+Дин | 5,5                         | 104,4                                                        | 434                         | -41,4                                                        | 2991                        | -32,0                                                        | 37,1                        | -40,6                                                        |

|     |                                               |     |       |     |       |      |       |      |       |
|-----|-----------------------------------------------|-----|-------|-----|-------|------|-------|------|-------|
|     | атрий<br>GMP                                  |     |       |     |       |      |       |      |       |
| G9  | лактофер<br>рин+GD<br>P                       | 5,0 | 85,3  | 482 | -34,9 | 3084 | -29,9 | 38,1 | -38,9 |
| G10 | лактофер<br>рин+GTP                           | 5,1 | 88,6  | 498 | -32,7 | 3052 | -30,6 | 38,0 | -39,0 |
| G11 | лактофер<br>рин+Дин<br>атрий<br>GMP+ви<br>т.С | 6,1 | 123,9 | 410 | -44,6 | 2668 | -39,4 | 36,4 | -41,7 |
| G12 | FeSO4                                         | 3,0 | 12,5  | 720 | -2,7  | 4260 | -3,2  | 60,4 | -3,2  |

Толкование и вывод:

Патологические изменения, приводящие к анемии хронического заболевания (ACD), опосредованы несколькими взаимосвязанными факторами, включая интерлейкин-6 (IL-6), гепсидин и гипоферремию у людей. Поскольку воспаление увеличивает продуцирование интерлейкина-6 и, следовательно, увеличение содержания гепсидина блокирует высвобождение железа из макрофагов, а также кишечное всасывание железа. Для того, чтобы воспроизвести условия анемии у экспериментальных животных, чтобы они напоминали патологическое состояние анемии у человека, модель IDD является принятой моделью.

В настоящем исследовании анемию индуцировали введением IDD (3 мг Fe/кг рациона) в группе No. 2-12 животных в течение 5 недель, продолжавшимся до 14 недель. Только группа нормального контроля (G1) получала нормальный гранулированный корм (35 мг Fe/кг рациона).

Через 5 недель введения IDD крысам, наблюдалось значительное снижение уровня Hb, HCT% и железа в сыворотке в случае группы контроля заболевания и всех групп лечения (G2-G12) по сравнению с группой нормального контроля (G1). Это указывает на то, что на модели заболевания было успешно индуцировано состояние анемии у всех животных.

Через 9 недель соответствующего медикаментозного лечения (всего через 14 недель от начала исследования), различные гематологические показатели (количество эритроцитов, уровень гемоглобина, % гематокрита, MCV, MCH и MCHC) и биохимические показатели (уровень железа в сыворотке, уровень ферропортина, уровень ферритина в сыворотке, уровень гепсидина, уровень IL-6) измеряли для оценки эффекта соответствующей индивидуальной и комбинированной терапии на модель

железодефицитной анемии.

#### Гематологические показатели

Уровень гемоглобина и % гематокрита был повышен во всех группах животных, получивших лечение, (G3-G12) по сравнению группой контроля заболевания (G2) после лечения в течение 9 недель. Что еще более важно, следует учитывать, что было значительное увеличение ( $p < 0,001$ ) уровень гемоглобина и % гематокрита в G8-G11 (комбинация лактоферрина) и G12 по сравнению с группой контроля заболевания (G2).

Не было отмечено значимых изменений других гематологических показателей, таких как количество эритроцитов, MCV, MCH и MCHC во всех группах животных, получивших лечение, (G3-G12) по сравнению с группой контроля заболевания (G2) после лечения в течение 9 недель.

#### Биохимические показатели

Уровень железа в сыворотке был увеличен во всех группах животных, получивших лечение, (G3-G12) по сравнению группой контроля заболевания (G2) после лечения в течение 9 недель. Что еще более важно, следует учитывать, что было значительное увеличение ( $p < 0,001$ ) уровня сывороточного железа в случае G8-G11 (комбинация лактоферрина) и G12 ( $\text{FeSO}_4$ ) по сравнению с группой контроля заболевания (G2).

Наблюдалось увеличение уровня ферропортина во всех группах животных, получивших лечение (G3-G12), по сравнению с группой контроля заболевания (G2) после лечения через 9 недель. Что еще более важно, необходимо учитывать, что в случае G8-G11 (комбинация лактоферрина) наблюдалось значительное повышение ( $p < 0,001$ ) уровня ферропортина по сравнению с группой контроля заболевания (G2). Тем не менее, не наблюдали значимых изменений в уровне ферропортина в G12 ( $\text{FeSO}_4$ ) по сравнению с группой контроля заболевания (G2).

Уровень гепсидина и IL-6 был значительно повышен в случае группы контроля заболевания (G2) по сравнению с группой нормального контроля (G1), хотя было отмечено, что значение ферритина было незначительно увеличено. Наблюдалось снижение уровня сывороточного ферритина, гепсидина и IL-6 во всех группах животных, получивших лечение, (G3-G12) по сравнению с группой контроля заболевания (G2) после лечения в течение 9 недель. Что еще более важно, необходимо учитывать, что произошло значительное снижение ( $p < 0,001$ ) уровня сывороточного ферритина, гепсидина и IL-6 в случае G8-G11 (комбинация лактоферрина) по сравнению с группой контроля заболевания (G2). Тем не менее, не наблюдалось значимых изменений уровня сывороточного ферритина, гепсидина и IL-6 в G12 ( $\text{FeSO}_4$ ) по сравнению с группой контроля заболевания (G2).

Результаты также показывают, что использование комбинации лактоферрина (G8-G11) в эффективной дозе улучшает модель железодефицитной анемии у крыс в большей степени, чем отдельный компонент (G3-G7).

Таким образом, среди всех этих групп лечения (G3-G12), группа G8-G11 (комбинация лактоферрина) показала наибольшую эффективность в лечении модели



железодефицитной анемии у крыс, как показано в таблице 2-3 ниже. Это указывает на то, что комбинации лактоферрина (G8-G11) обеспечивают синергетический эффект над отдельными компонентами и играют важную роль у железодефицитных анемичных крыс.

Относительно смертности: Смертельные случаи не наблюдали ни в одной из групп животных во время лечения в течение 9 недель (через 5 недель) во всех группах лечения G3-G12.

#### Заключение

На основании экспериментального исследования, проведенного на животных, можно сделать вывод, что все группы лечения (индивидуальный лактоферрин и его комбинации) были эффективны для лечения анемии в случае модели анемии, индуцированной железодефицитной диетой, (RAT). Однако уровень защиты, обеспечиваемый комбинированной терапией настоящего изобретения (включающей лактоферрин+гуанозинового нуклеотида(ы) или его фармацевтически приемлемая соль), является более эффективным и превосходит лечение отдельными компонентами. Результаты показывают, что комбинации лактоферрина (G8-G11) улучшают содержание железа в организме, аналогично сульфату железа (стандартная добавка железа), а также обеспечивают защитный эффект против железодефицитной анемии. Можно сделать вывод, что в группе G8-G11 (комбинация лактоферрина) наблюдается коррекция гепсидина и маркеров воспаления, вызывающих дефицит железа в случае модели анемии, индуцированной железодефицитной диетой (RAT). Комбинированная терапия по настоящему изобретению также является полезной при лечении нейродегенеративного заболевания. Хотя изобретение было описано и проиллюстрировано со ссылкой на определенные его конкретные варианты осуществления, специалистам в данной области техники должно быть понятно, что различные адаптации, изменения, модификации, замены, удаления или добавления процедур и протоколов могут быть сделаны без отклонения от сущности и объема изобретения. Например, эффективные дозировки, отличные от конкретных дозировок, изложенных в настоящем документе выше, могут быть применимы вследствие различий в восприимчивости млекопитающего, подвергаемого лечению, по любому из показаний с соединениями изобретения, указанными выше. Конкретные наблюдаемые фармакологические реакции могут отличаться в соответствии с и в зависимости от конкретных выбранных активных соединений или наличия фармацевтических носителей, а также от типа лекарственного средства и используемого способа введения, и такие ожидаемые изменения или различия в результатах могут рассматриваться в соответствии с целями и практикой настоящего изобретения. Таким образом, предполагается, что изобретение определяется объемом формулы изобретения, которая приводится ниже, и что такие пункты формулы изобретения должны толковаться в их самом широком разумном толковании с учетом настоящего описания.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая комбинацию:
  - а) лактоферрина; и
  - б) одного или нескольких гуанозиновых нуклеотидов или их фармацевтически приемлемой соли.
2. Фармацевтическая композиция по п. 1, где количество лактоферрина составляет от 5 до 90% масс. композиции.
3. Фармацевтическая композиция по п. 1, где гуанозиновый нуклеотид выбран из гуанозинмонофосфата (GMP), гуанозиндифосфата (GDP), гуанозинтрифосфата (GTP) или их комбинации.
4. Фармацевтическая композиция по п. 1, где фармацевтически приемлемая соль гуанозинового нуклеотида выбрана из гидрохлорида, сульфата, фосфата, ацетата, лактата, цитрата, пантотената, аскорбата, сукцината, малеата, фумарата, глюконата, соли магния, калия, натрия, цинка, солей диэтаноламина и их комбинации.
5. Фармацевтическая композиция по п. 1, где количество гуанозинового нуклеотида составляет от 1 до 75% масс. композиции.
6. Фармацевтическая композиция по п. 1, где композиция дополнительно содержит элементарное железо, витамин С, витамин А, фолиевую кислоту, фолат, витамин В или их комбинацию.
7. Фармацевтическая композиция по п.6, где количество элементарного железа составляет от 30 до 45% масс. композиции.
8. Фармацевтическая композиция по п.6, где количество витамина С составляет от 5 до 65% масс. композиции.
9. Фармацевтическая композиция по п. 6, где количество витамина А составляет от 0,5 до 3% масс. композиции.
10. Фармацевтическая композиция по п. 6, где количество фолиевой кислоты или фолата составляет от 0,05 до 0,75% масс. композиции.
11. Фармацевтическая композиция по п. 6, где количество витамина В составляет от 1 до 5% масс. композиции.
12. Фармацевтическая композиция по п. 1, дополнительно содержащая фармацевтически приемлемые эксципиенты.
13. Фармацевтическая композиция по п. 12, где фармацевтически приемлемые эксципиенты выбраны из разбавителя, связующего вещества, разрыхлителя, смазывающего вещества, вещества, способствующего скольжению, покрывающего агента, растворителя и их комбинаций.
14. Фармацевтическая композиция по п. 13, где количество разбавителя составляет от 5% до 45% масс. композиции, связующего вещества составляет от 1% до 7% масс. композиции, разрыхлителя составляет от 1% до 25% масс. композиции, смазывающего вещества составляет от 0,5% до 5% масс. композиции,

вещества, способствующего скольжению, составляет от 0,5% до 5% масс. композиции,

покрывающего агента составляет от 1% до 15% масс. композиции, или растворителя является достаточным количеством.

15. Фармацевтическая композиция по п. 1, где композиция находится в форме таблетки, капсулы, пилюли, твердой капсулы, заполненной жидкостью или твердым веществом, мягкой капсулы, порошка, гранул, саше, таблетки или капсулы с энтеросолюбильным покрытием, таблетки или капсулы с модифицированным высвобождением.

16. Способ получения композиции по п.1, включающий:

(а) индивидуальное взвешивание всех ингредиентов в отдельных контейнерах;  
(b) просеивание предварительно взвешенного лактоферрина, гуанозинового нуклеотида или его фармацевтически приемлемой соли, и необязательно, добавление элементарного железа, витамина С, витамина А, фолиевой кислоты, фолата или витамина В, разбавителя и разрыхлителя отдельно;

(с) смешивание содержимого стадии (b);

(d) необязательно, получение связующего раствора в отдельном контейнере и добавление содержимого на стадию (с) и просеивание образовавшейся гранулированной влажной массы для получения гранул;

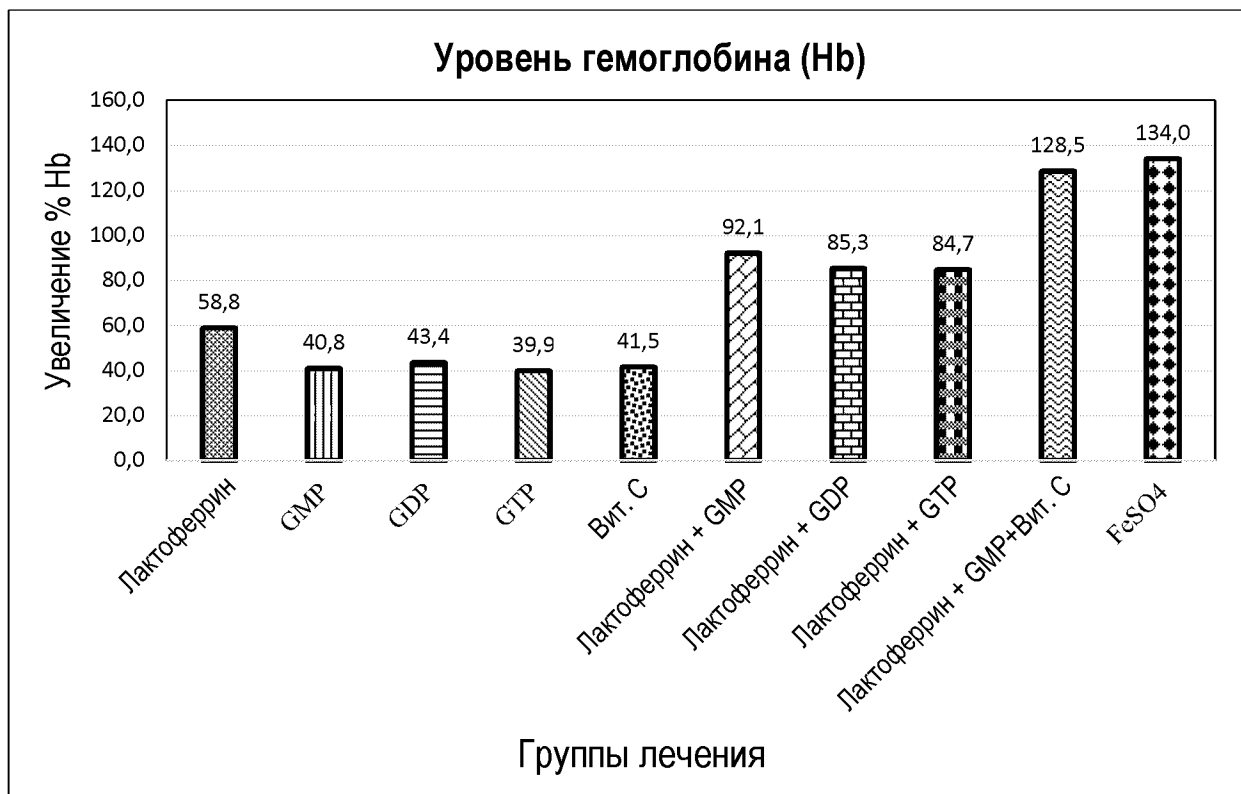
(е) сушку полученных гранулятов до тех пор, пока степень сухости (LOD) не снизится до 3,0-5,0% масс./масс.;

(f) просеивание полусухих гранул через подходящее сито; и

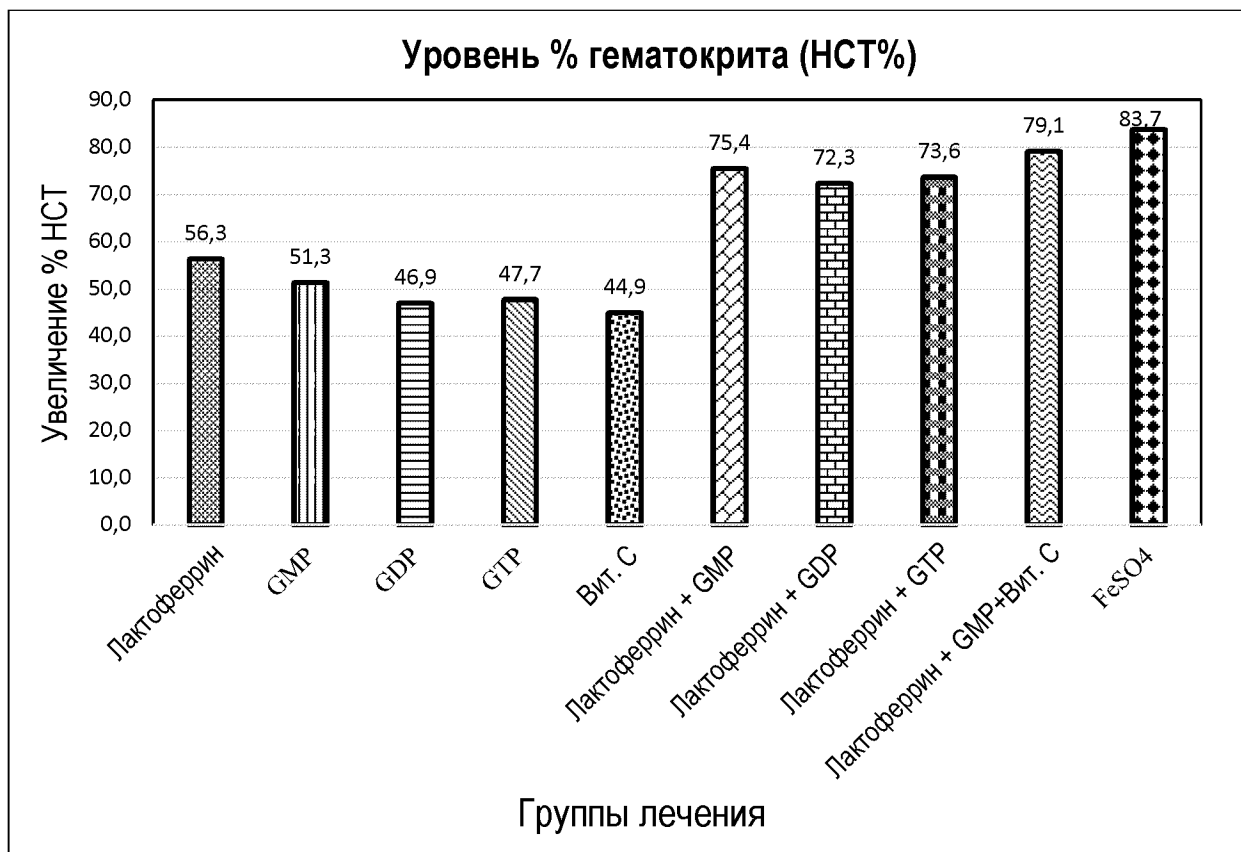
(g) просеивание предварительно взвешенного смазывающего вещества и вещества, способствующего скольжению, по отдельности через подходящее сито и добавление содержимого на стадию (f) для получения композиции.

17. Фармацевтическая композиция по п. 1, где композицию применяют при лечении железодефицитной анемии (IDA), анемии воспаления (AOI) и нейродегенеративных заболеваний.

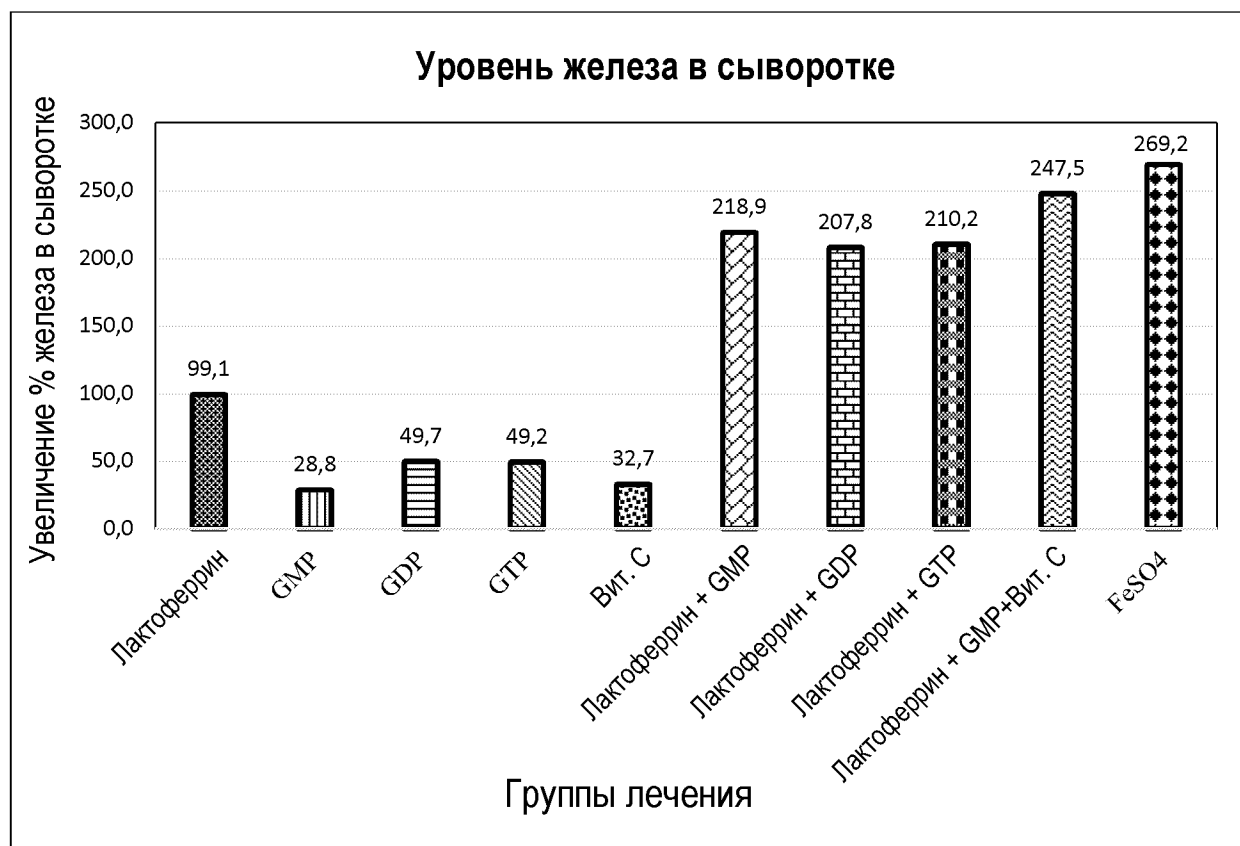
ФИГ.1



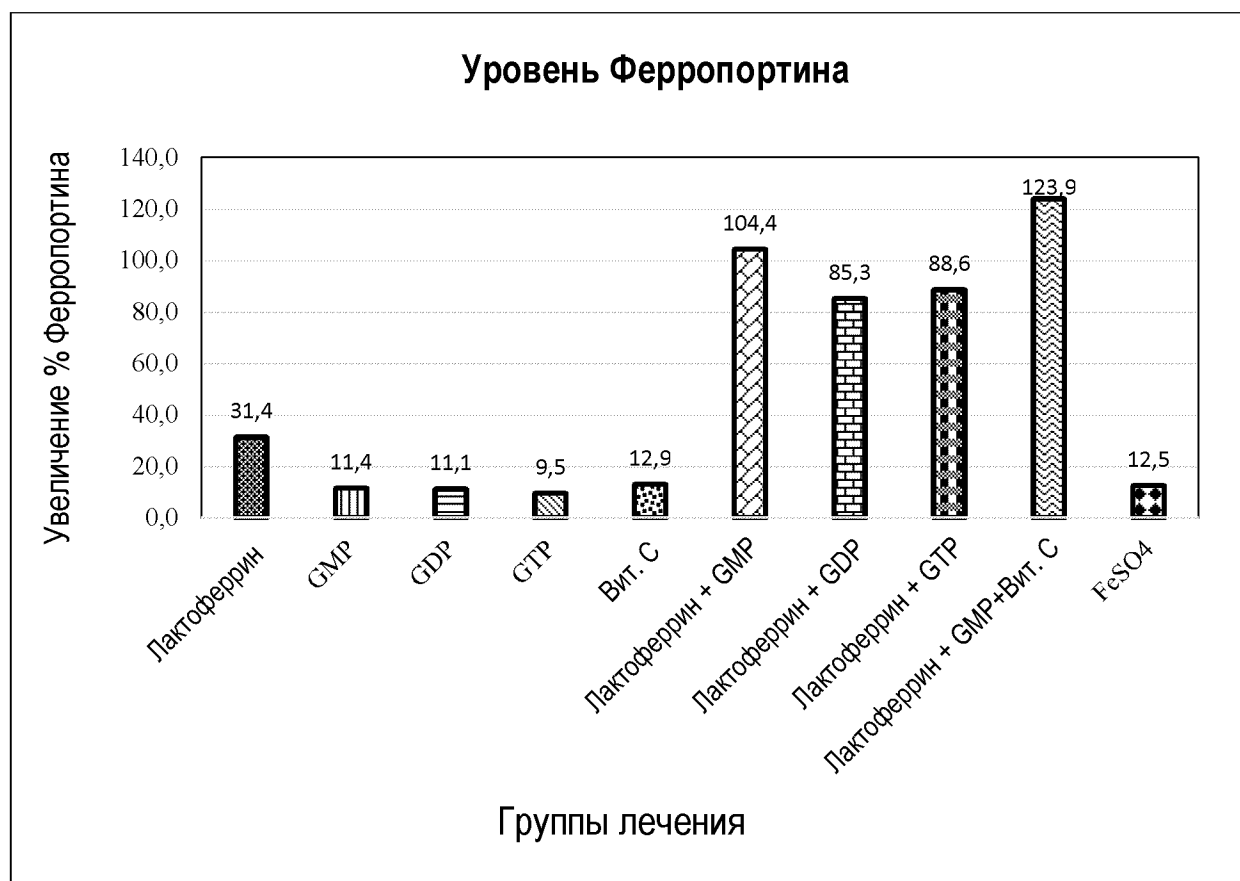
ФИГ.2



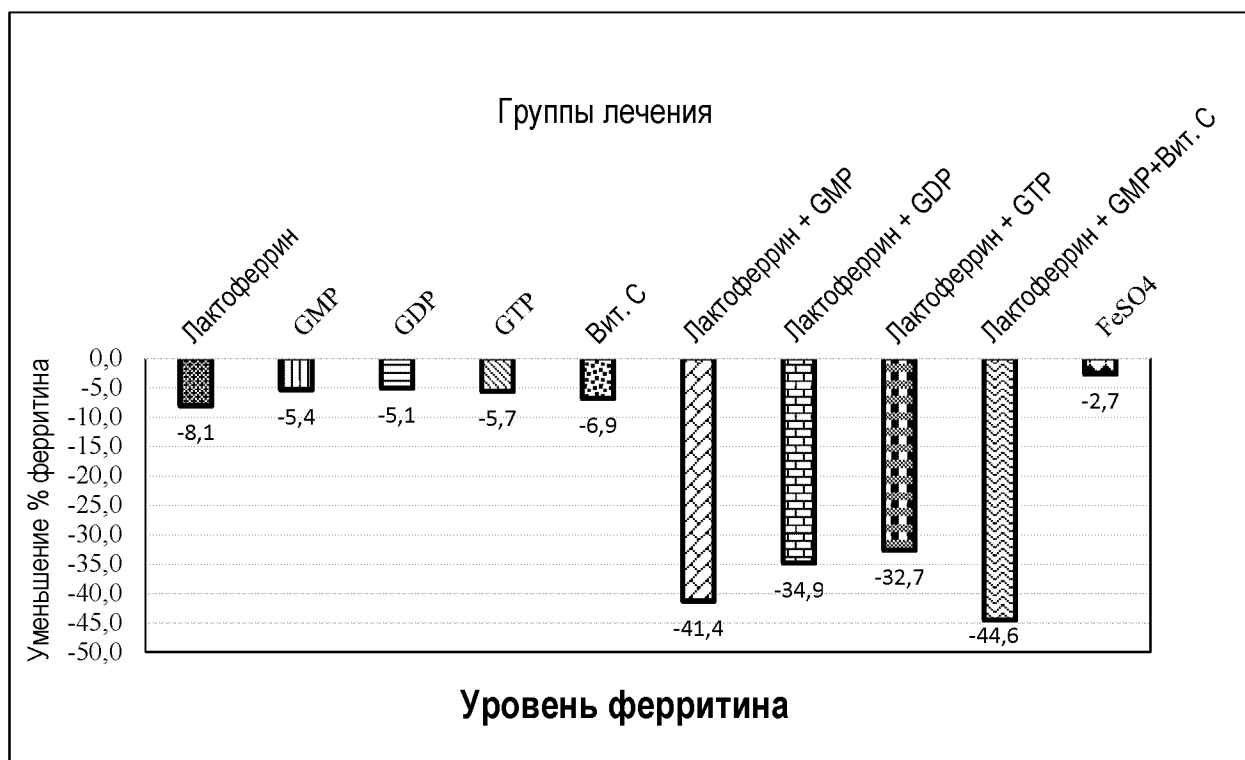
ФИГ.3



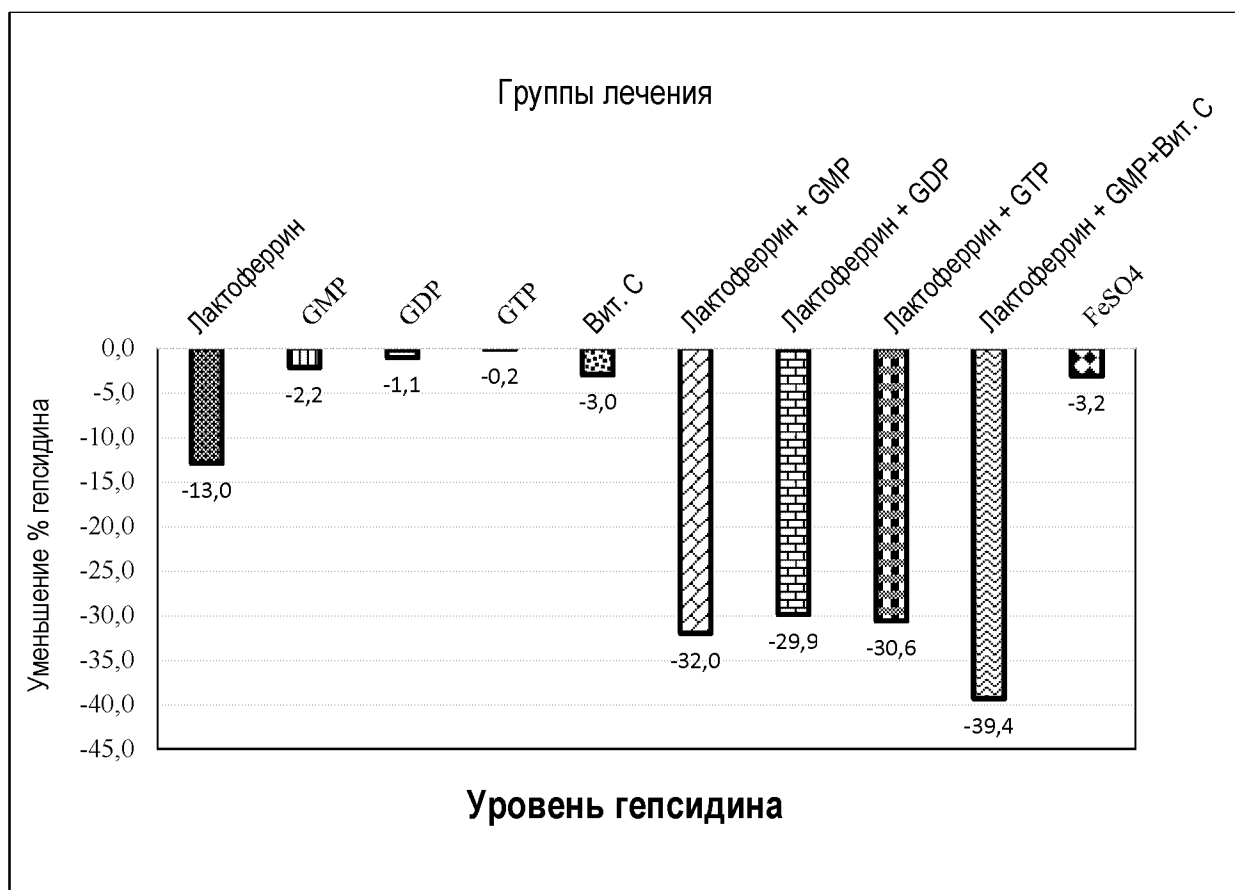
ФИГ.4



ФИГ.5



ФИГ.6



ФИГ.7

