

О РАЗВИТИИ ПРОИЗВОДСТВА ПРОТИВОАНЕМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В РОССИИ

А.В. Ариповский, кандидат химических наук

Водорастворимые железосодержащие препараты для восполнения дефицита железа в организме человека (животного) применялись едва ли не с древних времён. Их действующим началом являлись обычно простейшие соли железа – сульфат, хлорид, лактат, цитрат.

К существенным недостаткам этих препаратов следует отнести значительную острую токсичность минеральных солей железа (LD50 составляет 10-40 мг/кг, здесь и далее параметр выражается в миллиграммах чистого железа на килограмм веса). В связи с этим их применение ограничено только в качестве пищевых добавок, степень усвоения железа оказывается крайне низкой, часто наблюдаются расстройства пищеварительных процессов и пр.

Первые препараты для внутривенного или внутримышечного введения соединений железа, появившиеся в конце сороковых годов 20 века, представляли собой коллоидные растворы гидроокиси трёхвалентного железа, стабилизированные двухосновными кислотами – сахарной, слизиной и др.

В свиноводстве применение подобных препаратов не имело смысла, поскольку величина терапевтической дозы (120-180 мг железа на поросёнка) была близка к величине летальной дозы.

Исследования 50-х годов в этой области привели к созданию серии сходных препаратов, в которых коллоидные частицы гидроокиси железа стабилизировались остатками глюконовой кислоты, сорбита и других производных простейших углеводов.

К середине 50-х годов, было установлено, что стабилизация коллоидов гидроокиси железа (III) оказывается значительно более эффективной, если для этой цели используется не мономерные углеводы, а олигосахариды – декстраны, маннаны или декстрины. Токсичность в этом случае была во много раз меньше (LD50 – от 1500 до 6000 мг/кг).

Во всяком случае железосодержащие препараты на основе декстранов и декстринов оказались уже вполне пригодными для применения в свиноводстве, поскольку их токсическая доза превышала терапевтическую по меньшей мере на порядок, а степень усвоения железа составляла уже 2/3.

Дальнейшее усовершенствование этих препаратов имело целью оптимизацию следующих параметров:

- снижение риска некротических и анафилактических реакций;
- снижение вязкости;
- снижение себестоимости;

Остановимся подробнее на проблеме вязкости декстрановых препаратов данного типа – наиболее распространённых и в настоящее время.

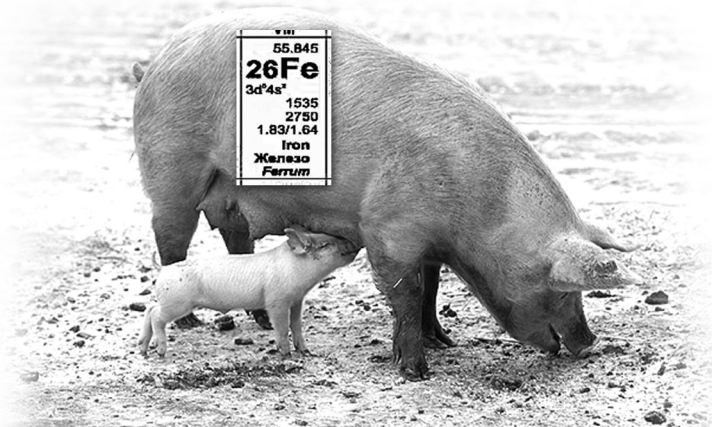
Декстран – продуцируемый некоторыми бактериями полимер изомальтозы с молекулярным весом порядка 1000 КДа.

В первых экспериментах по синтезу железо-декстрановых коллоидов использовались «низкомолекулярные» фракции декстранов, оставшиеся в

растворе после осаждения фракции «среднего» молекулярного веса (40-60 КДа или 60-80 КДа) используемой для кровезаменителей.

Как выяснилось позже, подобные смеси далеко не лучший исходный материал для получения железо-декстрановых препаратов.

Поскольку реакционная способность декстранов различного молекулярного веса в данном процессе существенно различна, и синтез препаратов на основе декстранов «различной степени расщепления» приводил к получению продукта существенно различной вязкости.



Первые препараты были **весьма вязкими** (относительная вязкость – до 20) даже при невысоком содержании железа в растворе (50 мг/мл). Изготовление препарата, содержащего в 1 мл 100 мг железа, по такой технологии было совершенно невозможным.

Дальнейшее совершенствование технологии позволило избавиться от большинства перечисленных недостатков. Теперь оптимизация выделения целевой фракции с желательной длиной полисахаридных цепей позволили получать железо-декстрановые комплексы с содержанием железа в 40-42% от сухого веса. Появилась возможность получать мало-вязкие препараты, содержащие 75, 100 (чаще всего) или 125 мг железа в мл.

Хочется особо подчеркнуть тот факт, что главной целью усовершенствований технологии было именно снижение вязкости продукта.

Благодаря этим усовершенствованиям за рубежом были созданы препараты, содержащие в полтора-два раза большие концентрации коллоидного железа при многократном уменьшении вязкости раствора, стали заметно более простыми и безопасными процедуры их парентерального введения (хотя бы за счёт уменьшения объёма вводимой дозы), облегчились процессы промышленного приготовления, очистки, фасовки и транспортировки лекарственных препаратов.

Собственно, к этому поколению и принадлежит большинство импортных современных медицинских

и ветеринарных железодекстрановых или железодекстриновых препаратов (например, рекомендуемые Фармакопеей РФ Феррумлек и Мальтофер).

Как правило, они содержат железа 50÷100 мг/мл и относительная вязкость их обычно составляет 4-6. Параметр токсичности установлен общим для всех: LD50 > 1000 мг/мл.

Кратко рассмотрим теперь особенности российского рынка противоанемийных препаратов.

Приходится констатировать, к нашему глубокому сожалению, что собственных медицинских препаратов такого типа у нас никогда не было и нет сейчас, а из ветеринарных, до недавнего времени можно было назвать только Ферроглюкин-75.

В СССР этот препарат производился тремя предприятиями «Белмедпрепараты» (Белоруссия, Минск), «Биохимик» (Мордовия, Саранск) и «Красфарма» (Красноярск).

После распада СССР последние два предприятия перестали производить Ферроглюкин-75 по разным причинам (ограниченность и специфичность рынка, низкорентабельность производства и т.д.). Белорусское фармпредприятие «Белмедпрепараты» передало производство Ферроглюкина-75 в частные руки производственному кооперативу «Биогель» по тем же причинам. Таким образом, в России не оказалось своего производителя железосодержащих препаратов.

Для препарата Ферроглюкин-75 типична высокая вязкость (обычно 10-12, по ТУ – не более 20), и приготовить на его основе Ферроглюкин-100 (содержание железа 100 мг/мл) в принципе невозможно (вязкость составляла бы 20-25, но с таким препаратом работать уже нельзя, он имеет консистенцию мёда средней вязкости). Как бы то ни было, Ферроглюкин-75 резко выделяется из ряда коммерчески доступных железодекстрановых препаратов своей высокой вязкостью при сравнительно невысокой концентрации железа в растворе, т.е. теми особенностями, которые были характерны для препаратов первого поколения (от них, как было сказано выше, повсеместно отказались уже в 60-х годах).

На самом деле ничего особенно удивительного в свойствах препарата Ферроглюкин-75 нет. Для всех вышеуказанных производителей он являлся мало существенным побочным продуктом, масштабы его производства и рыночная цена не слишком стимулировали радикальное совершенствование технологии – равно как и полное отсутствие других дешёвых препаратов этого типа на российском и белорусском рынках. Так что технологический застой в этом направлении вполне объясним.

В последние два-три года наметился некоторый прогресс в плане создания новых железодекстрановых препаратов на нашем, российском рынке.



Учеными Академгородка Пущино Московской области разработана и запатентована новейшая технология производства железодекстрановых препаратов, а московское предприятие ООО Фирма «А-БИО» организовало выпуск препаратов на базе этой технологии.

Так на рынке появились современные российские препараты:

«Ферранимал-75»® – железодекстрановый препарат с концентрацией железа – 75 мг/мл. Препарат Ферранимал-75 производства ООО Фирмы «А-БИО» выпускается серийно. Свидетельство о Государственной регистрации лекарственного средства для животных № ПВР-2-3,5/01490.

«Сединин»® – комплексный микроэлементный железодекстрановый препарат с селеном и йодом.

Для производства этих препаратов предприятием: ООО Фирма «А-БИО» была введена в строй уникальная, современная технологическая линия, позволяющая получить препараты железа концентрации 75 мг/мл с относительной вязкостью 1÷2,5.

Обещающим является объявление руководством этой компании о своей узкой специализации в области производства микроэлементных препаратов. Научный отдел компании непрерывно работает над расширением гаммы препаратов этого спектра как для ветеринарии, так и для медицины, которые в настоящее время проходят испытания.

Несмотря на первоначальный некоторый консерватизм со стороны потребителей по отношению к новому препарату Ферранимал-75, связанный с его уникально низкой вязкостью, в последнее время он завоевывает все больше симпатий на рынке противоанемийных препаратов.

Ветеринары, которые с проклятиями последние 10-15 лет выдавливали из шприцев полужидкий препарат «с относительной вязкостью 15÷20» (оставляя половину на стенках), поняли и оценили достоинства препарата с относительной вязкостью до 2,5.

