

УДК 619:615.3

ПАРАМЕТРЫ ФАРМАКОКИНЕТИКИ И ОСТАТОЧНЫХ  
КОЛИЧЕСТВ ЖЕЛЕЗОСОДЕРЖАЩЕГО ПРЕПАРАТА  
«ФЕРРО-КВИН®» ДЛЯ ПОДКОЖНЫХ ИНЪЕКЦИЙ

Трошин А.Н., Ермакова Т.И.

*ФГОУ ВПО Кубанский государственный аграрный университет,  
Краснодар*

*ГНУ Всероссийский НИВИ патологии, фармакологии и терапии  
РАСХН, Воронеж*

Подробная информация об авторах размещена на сайте  
«Учёные России» - <http://www.famous-scientists.ru>

**На лабораторных животных изучена фармакокинетика и остаточные количества нового железо-сорбитоло-протеинового лекарственного средства для профилактики и лечения железодефицитной анемии при подкожном способе его применения.**

Анемия, вызываемая недостатком железа, является одной из важнейших проблем питания и как следствие болезней человечества. Острой в развивающихся странах. Актуальной и до сих пор не решенной в развитых.

На пищевом балансе у человека отрицательно сказывается недостаточное содержание железа в продуктах животноводства, так по данным английской статистики за последние шестьдесят лет содержание железа в среднем бифштексе снизилось на 55, в молоке на 62, а в сыре на 47% [1].

В нашей стране по данным Ших Е.В., опубликованным в 2006 году [4], стандартный рацион взрослого человека содержит около 70% необходимого количества микронутриентов (54% железа, 40% витамина С, 65% витамина В<sub>1</sub>).

Аграрное производство, создающее интенсивные искусственные условия содержания животных, создает предпосылки широкого распространения незаразных болезней. Молодые и быстрорастущие животные задерживаются в росте и развитии, не полностью реализуя генетически заложенные возможности продуктивности. Болезни обмена веществ, диспепсии, гастроэнтерит и бронхопневмонии во многих хозяйствах, приводят к гибели от 15 до 20% молодняка. Одной из важнейших проблем в животноводстве (особенно сви-

новодстве) является железодефицитная анемия.

Для профилактики и лечения железодефицитной анемии применяют лекарственные средства, содержащие железо.

Профилактическое применение наиболее распространенных, железодекстрановых препаратов, в первую очередь молодым, быстрорастущим и высокопродуктивным животным осуществляется в основном путем внутримышечных инъекций. Значительно реже ферропрепараты вводят подкожно.

Учитывая фармакологические и токсикологические данные известного железо-сорбитолового комплекса, обладающего высокой биодоступностью, с целью снижения его токсичности получен и исследован его протеинат.

Препарат, названный ферро-квином для инъекций, содержит 7,5% трехвалентного железа в форме железо-сорбитол-протеинового комплекса.

Особенностью фармакокинетики многих ферропрепаратов является усвоение железа преимущественно печенью, это зачастую приводит к её повреждению в виде множественных некрозов [6].

Обратной стороной высокой биодоступности ферропрепаратов является риск отравлений. Увеличение количества сывороточного железа является фактором способным провоцировать инфекции [7].

Утилизация железа преимущественно ретикуло-эндотелиальной системой, может позволить избежать побочных эффектов ферротерапии.

Препарат полученный, в виде трехвалентного железо-сорбитола-протеината (в отличие от аналога стабилизированного полисахаридом - декстрином) зарегистрирован как изобретение, наименование «квин» зарегистрировано в качестве товарного знака [3]. Частично гидролизированный белок животного происхождения значительно снизил показатели токсичности. В частности при внутреннем применении в максимально возможных дозах на лабораторных животных ферро-квин не вызывал летального эффекта [2].

Учитывая литературные данные свидетельствующие о неустойчивости сорбитола железа в организме [5] в эксперименте были изучены показатели распределения ферро-квина при его подкожном способе применения.

#### Методика исследований

Изучение фармакокинетики препарата ферро-квин в форме раствора для инъекций, проведено по определению содержания железа в органах, тканях и биологических жидкостях лабораторных белых крыс.

Принцип методов, используемых нами для определения железа, сводится к тому, что в кислой среде связанное железо диссоциирует. Железо препарата и эндогенное железо химически восстанавливается до  $Fe^{2+}$ . Ион двухзарядного железа связывается с хромогеном, образуя окрашенный комплекс, концентрация которого пропорциональна концентрации железа в образце и измеряется фотометрически.

Образцы органов и тканей очищали от фасций, серозных оболочек, затем делали навеску массой 1,0 г. Эту навеску измельчали и тщательно растирали в гомогенизаторе Поттера до однородной массы в присутствии 100 мкл ПАВ TRITON X-100. Гомогенат разбавляли 3 мл ацетатного буфера 0,1 М рН 4,0. Полученную смесь центрифугировали, в надосадочной жидкости восстанавливали  $Fe^{3+}$  до  $Fe^{2+}$  2,5 М раствором гуанидина и 2М раствором гидроксилamina. Далее центрифугировали полученную смесь. В надосадочной жидкости связывали свободные ионы  $Fe^{2+}$

комплексом феррозин-3-(пиридил)-5,6-бис(4-сульфофенил)-1,2,4-триазином ди-натриевой солью. Образовавшийся цветной комплекс с хромогеном фотометрировали при 578 нм. В качестве стандарта использовали 30 мкМ раствор железа (167 мкг/100мл) Vital Diagnostics.

Для коррекции погрешности определения концентрации препарата ферро-квин в органах и тканях, связанной с содержанием эндогенного железа показатели концентрации железа в тканях соотносили с данными, полученными у здоровых животных, подобранных по принципу парных аналогов и не используемых в опыте (группа интакта n=5). Средний показатель концентрации железа в тканях интактных животных был взят за исходный (0).

Концентрацию препарата в органе и ткани ( $C$ , мкг/100 мл Fe) определяли по формуле:

$$C_{(Fe \text{ Ферро-квина})} = C_{(Fe \text{ общ})} - C_{(Fe \text{ энд})}$$

где –  $C_{(Fe \text{ Ферро-квина})}$  – концентрация железа поступившего в ткань с препаратом, мкг/100 мл;  $C_{(Fe \text{ общ})}$  – концентрация железа в тканях у животных опытной группы, получавших ферро-квин;  $C_{(Fe \text{ энд})}$  – концентрация эндогенного железа в ткани, выведенная величина, являющаяся средним показателем концентрации железа в ткани интактной группы животных (достоверность аппроксимации  $R = \pm 7\% / 93\%$ ).

Концентрацию железа в плазме крови животных в опыте определяли биохимическим набором VitalDiagnostics колориметрическим методом без депротеинизации с использованием в качестве хромогена NitroPAPS.

Для определения концентрации железа в этом методе используется монореагент содержащий гуанидин и NitroPAPS. Реакционную смесь тщательно перемешивают и инкубируют 5-10 минут. Измеряют оптическую плотность опытной и калибровочной проб против контрольной пробы в кюветах с толщиной поглощающего слоя 1 см при длине волны 578 нм.

Расчет концентрации железа проводят по формуле:

$$C = E_0/E_{ст} * 167 \text{ [мкг/100 мл]}$$

где  $E_0$  и  $E_{ст}$  - экстинкции образца и стандарта, измеренные относительно контрольной пробы.

Согласно схеме опыта, были подобраны 95 беспородных белых крыс-самцов массой тела 182-197 г. После суточной депривации крысам однократно подкожно вводили ферро-квин в дозе 1 мл/кг массы тела (75 мг Fe).

Через 1, 3, 6, 12, 24 часов после введения препарата крыс усыпляли аэрогенным хлороформным наркозом. Для лучшего обескровливания органов внутрисердечно опытным животным вводили 0,3 мл стандартного раствора гепарина. После взятия крови интракардиально, животных подвергали эвтаназии методом цервикальной дислокации. 5 крыс в опыте, подобранных по принципу парных аналогов являлись интактной группой, им препарат не применяли

Содержание железа определяли в плазме крови, печени, почках, бедренной мышце, содержимом кишечника, костном мозге.

Изучение остаточных количеств ферро-квина проведено по определению содержания железа в органах, тканях и биологических жидкостях фотометрическим методом по схеме приведенной выше.

Предварительно был проведен сравнительный анализ калибровочных кривых, построенных для стандартных растворов ферро-квина, растворенного в крови, в гомогенатах тканей. Анализ результатов показал, что в биологическом материале остается 90-95% ферро-квина.

#### **Результаты исследований**

Подкожное введение железосорбитоло-протеинового препарата ферро-квин в дозе 1 мл/кг массы тела соответствует 75 мг трехвалентного железа на килограмм массы животного. Клиническое состояние подопытных животных не отличалось от группы интакта.

В таблице 1, отражающей фактические данные эксперимента, выявлены показатели количества железа указывающие на активную адсорбцию препарата при подкожном его введении.

В содержимом толстого отдела кишечника на протяжении эксперимента препарат обнаружен не был. Это свидетельствует о том, что ферро-квин не выводится через желудочно-кишечный тракт.

Следы железа (1-9 мкг/г ткани) были обнаружены с третьего по шестой час эксперимента в мышцах.

В почках концентрация железа была минимальной по сравнению с другими тканями. Железо в почках было определено с третьего по двенадцатый часы после введения препарата в количестве от 1 до 17 мкг/г ткани.

Содержание железа в крови значительно увеличилось к третьему часу, достигло максимума к двенадцатому и оставалось на высоком уровне в течении суток, к третьему дню уменьшилось вдвое, к пятому было минимальным и к седьмому уже не обнаруживалось.

В печени концентрация железа была примерно вдвое ниже, чем в крови, что свидетельствует о его адсорбции другими тканями, в частности органами кровотока.

Стабильно высокий уровень экзогенного железа на протяжении исследования с первого часа и до пяти суток после подкожного введения препарата был обнаружен в костном мозге. Максимум концентрации этого металла в костном мозге обнаружен на первые – третьи сутки эксперимента, когда его содержание было стабильно высоким на уровне 56 – 52 мкгFe/г ткани.

Из общего количества железа 44,2% его было обнаружено в крови, около 17% в печени и 34% в костном мозге. Мышцы и почки содержали минимальное количество железа – примерно 5%.

Распределение железа в преимущественно в тканях ретикуло-эндотелиальной системы характерно для устойчивых комплексов железа [5]. Следовательно, использование протеина в качестве стабилизатора относительно неустойчивого железосорбитолового комплекса, повысило его стабильность *in vivo* и улучшило показатели фармакодинамики препарата.

**Таблица 1.** Содержание железа в органах и тканях крыс после подкожного введения ферро-квина в дозе 1 мл/кг массы тела\*

Биосубстрат	Содержание железа препарата (мкг/г ткани) через, часов					Содержание железа препарата (мкг/г ткани) через, суток				
	1	3	6	12	24	1	3	5	7	9
Кровь	10	41	47	52	51	47	21	5	0	0
	7	39	40	59	48	41	9	1	0	0
	9	32	32	47	50	39	17	6	0	0
Печень	0	28	15	13	25	17	7	0	0	0
	0	12	19	21	22	12	4	0	0	0
	0	10	17	23	28	9	2	0	0	0
Почки	0	7	3	13	0	0	0	0	0	0
	0	9	1	8	0	0	0	0	0	0
	0	17	0	7	0	0	0	0	0	0
Мышцы	0	5	1	0	0	0	0	0	0	0
	0	9	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	8	1	0	0	0	0	0	0	0
Содержимое толстого кишечника	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Костный мозг (бедренная кость)	23	39	57	27	19	16	12	3	0	0
	27	37	51	22	22	21	26	11	0	0
	19	25	50	12	27	13	9	5	0	0

\*-Данные приведены за вычетом концентрации эндогенного железа в ткани

### Выводы

Введение в состав железо-сорбитолового комплекса дополнительно протеина изменило распределение препарата в организме при подкожном способе его применения. В отличие от железо-сорбитолового комплекса, утилизирующегося до 60% печенью, значительная часть железа (до 78%) из препарата ферро-квин обнаружена в костном мозге и крови.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Наука и жизнь, № 9, 2006.
2. Лабораторное исследование, изготовление и апробирование лекарственного средства для профилактики и лечения железодефицитной анемии «ферро-квин». Трошин А.Н. /ИК, отчет о НИР/ Всероссийский научно-технический информационный

центр, М., 2005 217 с.

3. Патент 2280457. Лекарственное средство для лечения железодефицитных анемий. ООО «Биометаллика», Трошин А.Н., 2005.

4. Ших Е.В. Взаимодействие железа и кальция. Русский медицинский журнал. т. 14, № 4, 2006, с. 274-276.

5. Чернов В.М., Тарасова И.С., Румянцев А.Г. Применение внутримышечных препаратов железа в клинической практике, Гематология и трансфузиология, 2004, т. 49, № 3. 21-29.

6. Geisser P., Baer M., Schaub E. Structure/histotoxicity relationship of parenteral iron preparations // Drug Res.-1992. - Vol. 42. - p. 1439-1452.

7. [www.merckvetmanual.com](http://www.merckvetmanual.com).

**STUDYING OF PHARMACOKINETICS AND RESIDUAL AMOUNTS OF IRON  
PREPARATION «IRON-QUEEN» AFTER IT SUBCUTANEOUS INJECTION**

Troshin A.N., Yermakova T.I.

*All-Russia Science Research Veterinarian Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy,  
Voronezh*

*Kuban State Agricultural Universit, Krasnodar*

On laboratory animals studied a distribution in organism tissues and period of utilization of a new medicine the iron-sorbitol-proteinat for prophylaxis and treatments iron deficiency anemia after it subcutaneous injection.