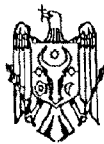




MD/EP 3661373 T2 2022.11.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3661373 (13) T2

(51) Int. Cl.: A61K 38/40 (2006.01.01)

A61K 9/28 (2006.01.01)

A61K 31/07 (2006.01.01)

A61K 31/375 (2006.01.01)

A61K 31/708 (2006.01.01)

A61K 33/26 (2006.01.01)

A61K 45/06 (2006.01.01)

A61K 47/00 (2006.01.01)

A23L 33/17 (2016.01.01)

A23L 33/10 (2016.01.01)

A23L 33/18 (2016.01.01)

A23L 33/19 (2016.01.01)

A23L 33/16 (2016.01.01)

A61P 25/00 (2006.01.01)

A61P 3/00 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2020 0629	(49) Data publicării traducerii fascicului de brevet european validat: BOPI nr. 11/2022, 2022.11.30
(22) Data de depozit: 2019.03.04	(80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 25/2022, 2022.06.22
(96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 19721718.5, 2019.03.04	(82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 06/2020, 2020.06.30
(97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3661373, 2020.06.10	
(31) Numărul cererii prioritare: 201821008809	
(32) Data de depozit a cererii prioritare: 2018.03.09	
(33) Țara cererii prioritare: IN	
(71) Solicitant: FRIMLINE PRIVATE LIMITED, IN	
(72) Inventatori: SINGHANKIT Shyam, IN; MISHRA Vedprakash, IN; TONGRA Neelima, IN	
(73) Titular: FRIMLINE PRIVATE LIMITED, IN	
(74) Mandatar autorizat: LAZICOV Tatiana	

(54) Compoziție farmaceutică pentru tratamentul anemiei

(57) Rezumat:

1

Prezenta invenție se referă la o compoziție/formulă farmaceutică pentru utilizare în tratamentul anemiei feriprive (IDA), al anemiei inflamatorii (AOI) și al

2

tulburărilor neurodegenerative. Mai precis, invenția se referă la o compoziție/formulă farmaceutică ce cuprinde o combinație sinergică de lactoferrină (LF) și una sau mai

MD/EP 3661373 T2 2022.11.30

multe guanozine nucleotide naturale sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestora. Invenția oferă, de asemenea, diverse formulări și metode de preparare a acestora.

Revendicări: 15

Figuri: 7

(54) A pharmaceutical composition for anaemia

(57) Abstract:

1

The present invention relates to a pharmaceutical composition/formulation for use in treatment of Iron Deficiency Anaemia (IDA), Anaemia of Inflammation (AOI) and neuro-degenerative disorders. More particularly, the invention relates to a pharmaceutical composition/formulation

2

comprising a synergistic combination of Lactoferrin and Guanosine Nucleotides or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The application also provides various formulations and methods of preparing the same.

Claims: 15

Fig.: 7

Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)**Domeniul de aplicare a invenției

Prezenta invenție se referă la o compoziție/formulă farmaceutică pentru utilizare în tratamentul anemiei feriprive (IDA), al anemiei inflamatorii (AOI) și al tulburărilor neurodegenerative. Mai precis, invenția se referă la o compoziție/formulă farmaceutică ce cuprinde o combinație sinergică de lactoferrină (LF) și una sau mai multe guanozine nucleotide naturale sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestora. Invenția oferă, de asemenea, diverse formulări și metode de preparare a acestora.

Contextul invenției

Anemia se referă, de obicei, la o afecțiune în care cantitatea totală de globule roșii sau de hemoglobină din sânge este scăzută. Anemia cauzată de deficitul de fier este cunoscută sub numele de anemie prin carență de fier (IDA). IDA se referă la o afecțiune în care organismul nu are suficient fier pentru a produce cantități adecvate de hemoglobină. În astfel de condiții, sângele nu este capabil să transporte suficient oxigen către țesuturile din tot corpul și către circulație. Această anemie este cauzată, de obicei, de pierderi de sânge, de un aport alimentar insuficient și/sau de o slabă absorbție a fierului din alimente în sine. Cazurile de pierdere severă de sânge pot include sângerări abundente în timpul menstruației, în timpul nașterii, fibroame uterine, ulcer gastric, cancer de colon și sângerări ale tractului urinar etc. În afară de aceste afecțiuni, absorbția slabă a fierului poate apărea ca urmare a rezultatului unor afecțiuni cum ar fi boala Crohn sau un bypass gastric.

Este foarte frecvent ca IDA să se dezvolte în timpul sarcinii, fie din cauza lipsei de absorbție a fierului, fie din cauza modificărilor hormonale. Motivul din spatele deficienței poate fi atribuit schimbărilor organismului în timpul sarcinii pentru a avea grijă de copilul în creștere. De asemenea, este esențial ca femeile să producă mai mult sânge atunci când rămân însărcinate. În timp ce femeia medie va avea aproximativ cinci litri de sânge atunci când nu este însărcinată, aceasta are nevoie de șapte până la opt litri de sânge pe măsură ce se apropie de termen. În consecință, producerea de celule sanguine suplimentare necesită mult fier, vitamina B12 și acid folic pentru a produce toată hemoglobina suplimentară necesară. Din păcate, fierul este greu de absorbit iar hemoglobina se formează cu dificultate. Prin urmare, multe femei devin anemice în timpul sarcinii și au nevoie de suplimente suplimentare de fier.

Un studiu a arătat că IDA a afectat aproximativ 1,48 miliarde de persoane în 2015. Se estimează că lipsa fierului din alimentație este cauza a aproximativ jumătate din toate cazurile de anemie la nivel global. Femeile și copiii mici sunt cel mai frecvent afectați. În 2015, anemia cauzată de deficitul de fier a dus la aproximativ 54.000 de decese - în scădere de la 213.000 de decese în 1990. Bebelușii și copiii născuți de femei obeze sunt mai predispuși să dezvolte afecțiuni cronice de sănătate, cum ar fi astmul și diabetul. S-a demonstrat că hepcidina, un regulator al homeostaziei fierului, este supraexprimată în cazul obezității și este corelată cu un nivel scăzut de fier la persoanele obeze. Fierul ajunge la făt prin transport activ în placentă, iar hepcidina este cunoscută ca fiind un regulator al acestui proces. În plus, obezitatea duce la supraexprimarea cronică a hepcidinei ca efect secundar al inflamației cronice de grad scăzut. Mai exact, obezitatea duce la creșterea nivelului de interleukină (IL)-6 și IL-1, care reglează hepcidina. În mod similar, obezitatea maternă este asociată cu un transfer deficitar de fier către făt. Acest lucru se datorează efectelor unui mediu proinflamator cronic și a unor niveluri crescute de hepcidină.

În timpul sarcinii, hipoferremia și IDA reprezintă un factor de risc pentru sănătatea mamei și a sugarului. Atât în țările industrializate, cât și în cele în curs de dezvoltare, hipoferremia și IDA în timpul sarcinii sunt foarte răspândite din cauza necesarului crescut de fier, a volumului crescut de sânge și a dezvoltării unității făt-placentă (a se vedea, de exemplu, Umbreit, Am. J. Hematol. 78:225-31 (2005); School, Am. J. Clin. Nutr. 81: 1218-22 (2005)). Pe lângă riscurile materne sporite, anemia asociată sarcinii are ca rezultat nașterea prematură, întârzierea creșterii fetale, greutate mică la naștere și o sănătate neonatală inferioară. Se estimează că 41,8 % dintre femeile însărcinate din întreaga lume sunt anemice și se presupune că cel puțin jumătate din această povară a anemiei se datorează deficienței de fier.

În consecință, există necesitatea unor terapii sigure și eficiente pentru femeile gravide pentru a combate necesarul de fier, precum și pentru a preveni sau trata hipoferremia și IDA. Acest lucru este, de asemenea, necesar în mod esențial pentru a reduce rata mortalității datorate acestor deficiențe.

În general, oamenii au un necesar zilnic de ~25 mg de fier, din care aproape 80 % este utilizat în procesul de eritropoieză. O mică parte din acest fier este furnizată prin absorbția alimentară (~1-2 mg), în timp ce majoritatea este furnizată prin reciclarea fierului din eritrocitele senescente prin intermediul macrofagelor din ficat, splină și măduva osoasă. În consecință, fondul de fier circulant conține doar ~10 % (~3 mg) din necesarul zilnic pentru eritropoieză și, prin urmare, trebuie să fie reînnoit la fiecare 2-3 ore. Reciclarea fierului este realizată în principal de macrofagele reticulo-endoteliale care fagocitează eritrocitele senescente și apoi exportă fierul prin intermediul ferroportinei (FPN) înapoi în fondul circulant de fier legat de Tf. Excesul de fier este, de asemenea, stocat în hepatocite. Hecpidina reglează echilibrul sistemic al fierului prin inducerea

degradării feroportinei pentru a inhiba absorbția de fier din duoden și eliberarea de fier din depozitele de macrofage și hepatocite.

În timpul sarcinii, cerințele medii sunt: fierul bazal (280 mg), expansiunea masei de globule roșii (570 mg), transferul către făt (200-350 mg), pentru placentă (50-150 mg), pierderea de sânge la naștere (100-250 mg). După deducerea fierului conservat prin amenoree (240-480 mg), este necesar un supliment de 500-600 mg în sarcină sau 4-6 mg/zi de fier absorbit. Cum absorbția este mai mică de 10 % (3-4 % în dietele cu biodisponibilitate scăzută), pentru o absorbție minimă de 4-6 mg, trebuie să fie disponibile în alimentație cel puțin 40-60 mg de fier. Deoarece dieta singură nu poate satisface necesarul, este esențial să combatem necesarul cu ajutorul suplimentelor de fier.

Homeostazia fierului este strâns reglată prin absorbția, stocarea și transportul fierului. Absorbția fierului are loc în duodenul proximal și include, în zona apicală a enterocitelor, reducerea ionilor fericiți de către o ferireductază (citocromul duodenal B, DCYTB), captarea apicală și traficul transcelular prin intermediul transportatorului de metale divalente 1 (DMT1), stocarea în feritină și, în cele din urmă, efluxul bazolateral prin intermediul transportatorului de fier ferroportina. Ferroportina, singurul exportator celular cunoscut de fier din țesuturi în sânge, a fost găsită în toate tipurile de celule implicate în exportul de fier, inclusiv enterocite, hepatocite, celule placentare și macrofage care reciclează zilnic 20 mg de fier din eritrocitele lizate pentru eritropoieză.

O altă componentă importantă a homeostaziei sistemice a fierului este hepcidina, un hormon peptidic circulant sintetizat de hepatocite în condiții de încărcare cu fier și secretat în plasmă și urină. Hepcidina reglează intrarea fierului în plasmă prin intermediul feroportinei. Legătura hepcidinei cu feroportina determină formarea unui complex hepcidină-feroportină care are ca rezultat fosforilarea feroportinei, internalizarea și degradarea în lizozomi. În consecință, exportul de fier este împiedicat și este îmbunătățită stocarea citosolică a fierului în feritină. Tulburările homeostaziei fierului par să apară din dereglarea hepcidinei și/sau a feroportinei. Este bine cunoscut faptul că încărcarea cu fier și interleukina-6 (IL-6) cresc transcrierea genei hepcidinei în hepatocite.

Pacienții cu infecții cronice, cum ar fi tulburările inflamatorii cronice și cancerul, au de obicei „anemie de boală cronică/inflamatorie” (ACD/AOI). Întrucât inflamația crește producția de interleukină-6 și, în consecință, creșterea hepcidinei blochează eliberarea de fier de către macrofage, precum și absorbția intestinală a fierului, ceea ce duce la o dereglare a fierului cu hipoferremie și anemie legată de boala inflamatorie. Mai mult, obezitatea poate fi considerată, de asemenea, o stare inflamatorie cronică care poate provoca hiposideremie. Pacienții care au anemie în boala cronică de rinichi (CKD), se datorează în principal lipsei de eritropoietină (EPO - influențează indirect homeostazia fierului). Deoarece, funcția renală (adică excreția) joacă un rol important în curățarea hepcidinei, concomitent, disfuncția renală are ca rezultat scăderea procesului de curățare a hepcidinei, stocarea consecventă a hepcidinei determinând apariția anemiei hiposideremice.

Nivelul hepcidinei crește, la rândul său, odată cu IRC, indiferent de starea inflamatorie. Hemocromatoza poate fi caracterizată de o producție scăzută de hepcidină, care crește absorbția intestinală de fier și eliberarea de fier de către macrofage, ceea ce duce inevitabil la stocarea progresivă a fierului în țesuturi. În bolile cronice, producția ridicată de hepcidină inhibă eliberarea de fier de către macrofage și absorbția intestinală de fier, ceea ce, în consecință, induce o stare anemică.

Tratament existent și dezavantaje:

Suplimentele orale de fier sunt disponibile în comerț fie sub formă de doze cu eliberare rapidă și/sau sub formă de doze cu eliberare controlată.

Formele de dozare a suplimentelor de fier cu eliberare rapidă conțin, de obicei, o sare de fier cu „dizolvare rapidă”, care este mult mai solubilă în apă și în fluidele gastrointestinale decât alte săruri și forme metalice de fier. Administrarea formelor de dozare a suplimentelor de fier cu eliberare rapidă poate determina concentrații maxime (max) de fier în sânge (C) excesiv de ridicate, și anume C_{max} , într-o perioadă scurtă de timp (T) între administrare și atingerea C_{max} , și anume T_{max} . În consecință, formulările de suplimente de fier cu eliberare rapidă pot provoca efecte secundare neplăcute, dăunătoare sau chiar fatale. Astfel de efecte secundare pot include iritarea stomacului, constipația și intoxicația cu fier.

Mai mult, absorbția suplimentelor de fier din tractul gastrointestinal este redusă în prezența suplimentelor minerale divalente care nu conțin fier, cum ar fi magneziul și calciul. Deși o gamă largă de compuși de fier este comercializată pentru tratamentul deficienței de fier, a rezultatelor acestora și pentru profilaxia unor astfel de stări de deficiență de fier, nivelul de absorbție a fierului de către organism din acești compuși este adesea destul de scăzut, ceea ce necesită administrarea unor doze relativ mari de compus. Administrarea unei doze mari de complecși de fier slab absorbiți poate provoca sideroza peretelui intestinal și o serie de efecte secundare, cum ar fi greață, vărsături, constipație, diaree, disconfort abdominal, dificultăți de respirație, pierdere în greutate, dureri de cap, amețeli, anorexie, oboseală, urină închisă la culoare, arsuri la stomac, dinți întunecați, scaune întunecate și scaune grele și urât mirositoare.

Formele de dozare a suplimentelor de fier cu eliberare controlată au fost dezvoltate în încercarea de a reduce efectele secundare, cum ar fi cele menționate mai sus, asociate în mod obișnuit cu terapiile cunoscute de suplimentare a fierului. Formele de dozare a suplimentelor de fier cu eliberare controlată utilizează în mod obișnuit o sare de fier (II) încapsulată în sau amestecată cu o matrice care modifică viteza de eliberare, o sare de fier (III), fier carbonilat sau alt fier metalic cu solubilitate slabă în mod natural, oxid de fier cristalin, sare de fier sau complexe de fier carbonilat cu o proteină care modifică viteza de eliberare, aminoacid, acid organic, polimer natural, agent de complexare anionică sau polimer sintetic. Suplimentele de fier concepute pentru a asigura o „eliberare susținută” a fierului au fost asociate cu gusturi și mirosuri neplăcute, greață, iritații gastrice și formarea de gaze.

Fierul parenteral este necesar pentru cei care nu tolerează fierul oral sau care au nevoie de o corecție rapidă a anemiei (anemie severă în ultima lună de sarcină) și în cazul în care terapia orală a eșuat. Fierul parenteral poate fi administrat intramuscular (IM) sau intravenos (IV). Principalele dezavantaje ale căii IM sunt durerea, colorarea pielii, mialgia, artralgia și abcesul la injectare. Fierul intravenos poate fi administrat sub formă de perfuzie cu doză totală; cu toate acestea, este necesară cea mai mare precauție, deoarece poate apărea anafilaxia. Preparatele de fier dextran și fier polimaltoză pot fi utilizate atât pe cale IM, cât și pe cale IV. Două preparate IV mai noi - zaharoză de fier și gluconat feric sunt asociate cu efecte secundare reduse. Cu toate acestea, este o alternativă costisitoare și nu este neapărat preferată de toți pacienții.

Mai multe referințe dezvăluie faptul că nivelurile de hepcidină au crescut ca răspuns la terapia cu fier, indiferent de administrarea unui supliment de fier oral pentru o terapie pe termen lung. Acest nivel crescut de hepcidină este direct asociat cu scăderea absorbției de fier a dozelor zilnice de fier următoare sau a dozelor de fier administrate de două ori pe zi. Tratamentele tradiționale, și anume terapia orală cu fier și transfuzia de sânge, implică dezavantaje semnificative. Fierul pe cale orală este frecvent restricționat de absorbția limitată, tolerabilitatea scăzută, lipsa de conformitate și efectele secundare.

Chiar și o terapie de suplimentare a fierului intravenos (IV) va crește, de asemenea, nivelurile de hepcidină, ceea ce ar putea afecta în mod negativ mobilizarea fierului pe termen lung. Fierul I.V. ar putea favoriza citotoxicitatea și leziunile tisulare; exacerba stresul oxidativ și, prin urmare, disfuncția endotelială, precum și inflamația și progresia atât a IRC, cât și a bolilor cardiovasculare. Prin urmare, este necesară reglarea nivelului de hepcidină, care ar menține homeostazia fierului, care nu poate fi realizată în niciun fel prin administrarea orală sau intravenoasă. Supliment de fier.

Având în vedere inconvenientele și efectele secundare menționate anterior asociate cu formulările convenționale ale suplimentelor de fier, se dorește dezvoltarea unei formulări cu ingrediente naturale care nu numai că va reduce efectele secundare cauzate de suplimentele de fier, dar va menține și homeostazia fierului prin reglarea hepcidinei și, prin urmare, va oferi un tratament natural pentru anemia feriprivă (ADI) și anemia inflamatorie (AOI). În plus, este, de asemenea, de dorit să existe o compoziție/formulă care să fie rentabilă și favorabilă tuturor pacienților din toate grupele de vârstă.

Lactoferrina (LF), cunoscută și sub denumirea de lactotransferrină (LTF), este o proteină multifuncțională din familia transferrinelor. LF este o glicoproteină globulară cu o masă moleculară de aproximativ 80 kDa, reprezentată pe scară largă în diverse fluide secretorii, cum ar fi laptele, saliva, lacrimile și secrețiile nazale. Este prezentă, de asemenea, în laptele mamei și al altor mamifere, în plasma sanguină și în neutrofile și este una dintre proteinele majore din aproape toate secrețiile exocrine ale mamiferelor. LF poate fi purificată din lapte sau produsă prin recombinare. Colostrul uman („primul lapte”) are cea mai mare concentrație (7 g/L); urmat de laptele uman (1 g/L), apoi de laptele de vacă (150 mg/L). LF este una dintre proteinele de transferină care transferă fierul către celule și controlează nivelul de fier liber din sânge și din secrețiile externe. LF aparține sistemului imunitar înăscut și, în afară de funcția sa biologică principală, și anume legarea și transportul ionilor de fier. De asemenea, se știe că are funcții și proprietăți antibacteriene, antivirale, antiparazitare, catalitice, anticancerigene și antialergice.

S-a demonstrat că LF reduce atât nivelul IL-6, cât și expresia genei hepcidinei în mod independent. S-a demonstrat, de asemenea, că proprietățile sale antibacteriene reduc supraexpresia macrofagelor, ceea ce duce la reducerea inflamației și la creșterea expresiei feroportinei. În plus, în comparație cu suplimentele de fier pe cale orală, administrarea de LF a demonstrat, de asemenea, că nu are efecte secundare sau are efecte secundare minime, cum ar fi iritarea gastrointestinală, greață, vărsăturile, constipația, urina întunecată, scaunul întunecat etc.

Lactoferrina este prezentă fie în stare lipsită de fier (adică de tip apo), fie în stare saturată de fier (adică de tip holo), în funcție de faptul dacă leagă sau nu fierul, ceea ce, la rândul său, determină proprietățile biologice ale lactoferrinei. Lactoferrina de tip apo este prezentă în laptele uman normal. Lactoferrina bovină este laptele bovin extras din forma unei proteine de bază având o varietate de componente biologice active pentru a dezvolta valoarea proteică.

Mai mult, fierul joacă un rol esențial în menținerea diferitelor funcții biologice în toate organismele vii. Fierul afectează sinteza și semnalizarea neurotransmițătorilor dopamină, noradrenalină, adrenalină și 5-

hidroxitriptamină, care sunt implicați în emoții, atenție, recompensă, mișcare și diverse alte funcții. O nouă abordare pentru gestionarea tulburărilor neurodegenerative poate fi realizată prin homeostazia fierului. Terapiile actuale servesc în principal ca terapie superficială, în loc să acționeze asupra cauzei majore a acestor boli neurodegenerative, care este dereglarea homeostaziei fierului. Reducerea nivelurilor de IL-6 și reducerea expresiei genei Hcpidin sunt cele două aspecte importante care sunt responsabile de mișcarea fierului în și din celule. Prin urmare, este necesar să se dezvolte formulări pentru menținerea homeostaziei fierului prin reglarea hepcidinei și, prin urmare, să se ofere un tratament natural pentru tulburarea neurodegenerativă.

Nucleotidele sunt molecule mici compuse din trei părți, o bază de azot, o parte de zahăr și unul sau mai mulți fosfați. Nucleotidele îndeplinesc numeroase roluri în celule. Acestea sunt precursorii pentru acizii nucleici. ATP, o nucleotidă, este moneda energetică primară într-o celulă. Nucleotidele sunt, de asemenea, utilizate ca molecule de reglare. Guanozina este o nucleozidă purinică ce cuprinde guanina atașată la ribofuranoză, un inel de riboză, prin intermediul unei legături β -N-glicozidice. După fosforilare, guanozina se transformă în monofosfat de guanozină (GMP), difosfat de guanozină (GDP) și trifosfat de guanozină (GTP). Aceste componente funcționale joacă roluri importante în diferite procese biochimice pentru sinteza acizilor nucleici și a proteinelor, fotosinteză, contracția musculară și transducția semnalelor intracelulare. Dintre acestea, GMP, cunoscut și sub numele de acid 5'-guanilic sau acid guanilic (bază conjugată guanilat), este un nucleotid care este utilizat ca monomer în ARN. Este un ester al acidului fosforic cu nucleozida guanozină. Este format din gruparea fosfat, zahărul pentoză riboză și nucleobaza guanină și, prin urmare, este un ribonucleozid monofosfat. GMP este produs în comerț prin fermentație microbiană. GDP este un difosfat nucleozidic care este un ester al acidului pirofosforic cu nucleozida guanozină. GDP este alcătuit dintr-o grupare pirofosfat, un zahăr pentoză riboză și nucleobaza guanină. GTP este un trifosfat nucleozidic purinic care este unul dintre blocurile importante necesare pentru sinteza ARN-ului în timpul transcripției. Are, de asemenea, rolul de sursă de energie ca activator de substraturi în reacțiile metabolice și este utilizat ca sursă de energie pentru sinteza proteinelor și gluconeogeneză.

Studiile au indicat faptul că nucleotidele de guanozină pot avea ca rezultat -

- a. Legătura stabilă cu hepcidina, împiedicând internalizarea FPN indusă de hepcidină, cu un eflux celular eficient de fier.
- b. Expresia crescută a DMT1 și TFR1 (receptorul de transferrină) indicând o distribuție eficientă a fierului și un nivel scăzut de feritină în enterocite, împiedicând astfel creșterea absorbției de fier în celule.
- c. Stabilizarea Ferroportinei în sine, rezultând o eficacitate mai mare a efluxului de fier.

Domenii anterioare înrudite:

WO 2011/019641 A2 divulă Compoziții nutriționale și metode de fabricare și utilizare a compozițiilor nutriționale, în care compozițiile nutriționale menționate cuprind una sau mai multe nucleotide exogene selectate din grupul format din 5'-Adenosină Monofosfat, 5'-Guanozină Monofosfat, 5'-Citozină Monofosfat, 5'-Uracil Monofosfat, 5'-Inosină Monofosfat sau 5'-Timină Monofosfat. Compozițiile nutriționale mai cuprind cel puțin un prebiotic, cel puțin un probiotic, cel puțin un sinbiotic, cel puțin un aminoacid, cel puțin un ulei de pește; cel puțin un fitonutrient; cel puțin un antioxidant; cel puțin un factor de creștere transformant-beta; sau lactoferină; sau combinații ale acestora. Respectiva compoziție nutrițională poate fi într-o formă administrabilă, cum ar fi formulări farmaceutice, formulări nutriționale, suplimente alimentare, alimente funcționale, produse de băutură sau o combinație a acestora. Compoziția nutrițională poate include nucleotidele exogene într-o cantitate de administrat cuprinsă între aproximativ 0,1 mg/zi și aproximativ 5,0 – 6,0 grame/zi, inclusiv toate numerele, întregi sau fracțiuni.

WO 2018/009647 A1 divulă o formulă nutrițională sub formă de pulbere sau lichid care cuprinde un concentrat de proteine din zer îmbogățit cu alfa-lactalbumină; proteine din lapte îmbogățite cu beta-cazeină; proteine din lapte ușor hidrolizate; osteopontină; lactoferrină; trigliceridul acid oleic-acid palmitic-acid oleic, în care acidul palmitic se află în poziția SN-2 a coloanei vertebrale de glicerol a trigliceridului; lactoză, în care lactoza este lactoză redusă; luteină; acid docosahexanoic; acid arahidonic; galactooligozaharide; și polidextroză. Formula nutrițională din invenția menționată oferă unui subiect nutrienți similari celor furnizați de laptele matern uman.

US 2002/0022052 A1 divulă compoziții substanțial lipsite de apă pentru administrare transdermică sau transepitelială, care cuprind cel puțin un agent biologic activ și un suport farmaceutic acceptabil, în care agentul biologic activ este indus în piele prin masaj și include o pluralitate de particule solide fine cu dimensiuni mai mici de 2 microni dispersate prin respectivul suport. Mai mult, compozițiile vizate în aplicația menționată sunt sub formă de unguent sau de cremă.

WO2007022537A2 prezintă metoda de tratare a unei boli sau afecțiuni, cum ar fi anemia, prin administrarea unei compoziții de modulator chemotactic, în care modulatorul chemotactic poate fi selectat din grupul format din lactoferină sau cGMP. Compoziția poate fi administrată local, oral sau parenteral și poate fi

sub formă de gel topic, soluție sau tabletă. Cu toate acestea, există încă nevoia unei formulări care să susțină necesarul nutrițional împreună cu menținerea homeostaziei fierului.

NC 1 218 647 se referă la un lapte praf pentru sugari, care este preparat din lapte proaspăt uscat prin pulverizare, zer praf desalinizat, lactoză, ulei vegetal, vitamine compozite, oligoelemente compozite, colină, carnitină, nucleotide și lactoferrină.

NC 107 549 612 se referă la o formulă nutritivă din făină de orez capabilă să îmbunătățească imunitatea sugarilor de 6-12 luni și prezintă o formulă nutritivă care cuprinde lactoferrină și nucleotide.

WO 2016/073132 se referă la compoziții nutritive pentru pacienți pediatrici care conțin un prebiotic și Lactoferrină.

CN 106 578 134 se referă la o formulă de lapte praf pentru sugari pentru prevenirea diareei infecțioase.

Din informațiile de mai sus și din lucrările anterioare identificate, este clar că, deși există opțiuni pentru tulburările asociate cu deficiența de fier, totuși, multe dintre aceste opțiuni de tratament sunt asociate cu efecte secundare neplăcute sau dăunătoare. Prin urmare, este încă nevoie de un supliment nutrițional sau alimentar de fier care să prevină, să stabilizeze, să inverseze și/sau să trateze în mod eficient tulburările legate de deficitul de fier, împreună cu diminuarea tuturor efectelor secundare dăunătoare.

În consecință, există o nevoie suplimentară de a formula o compoziție/formulă care să cuprindă ingrediente naturale care să reducă depozitele de fier legate de ferritină, să crească efluxul de fier în circulația sistemică, să îmbunătățească stabilizarea feroportinei, să scadă nivelurile de hepcidină și IL-6, să reducă căile inflamatorii care afectează în continuare echilibrul hepcidină - Fpn și, de asemenea, să acționeze ca un tratament natural pentru anemia feriprivă (IDA) și anemia inflamatorie (AOI) fără efecte secundare ale administrării de fier prin menținerea unei homeostaze perfecte a fierului cu reglarea hepcidinei.

S-a constatat că acest lucru poate fi realizat prin administrarea unei compoziții/formule stabile care cuprinde o combinație de lactoferrină cu nucleotide de guanozină sau o sare farmaceutică acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acestora.

Rezumatul invenției

Prezenta solicitare oferă o compoziție/formulă farmaceutică pentru utilizare în tratamentul anemiei prin deficit de fier (IDA) și al anemiei inflamatorii (AOI).

Compoziția/formula farmaceutică din prezenta invenție poate fi utilizată și în tratamentul tulburărilor neurodegenerative.

Combinația de lactoferrină din prezenta invenție este capabilă să furnizeze o compoziție/formulă farmaceutică sigură cu efecte îmbunătățite și/sau sinergice în comparație cu lactoferrina singură în tratamentul sau prevenirea IDA sau AOI.

Prezenta solicitare oferă o compoziție/formulă farmaceutică ce cuprinde o combinație sinergică de Lactoferrină și una sau mai multe Nucleotide guanozine naturale sau o sare farmaceutică acceptabilă a acestora.

Într-un aspect, prezenta invenție se referă la o compoziție farmaceutică ce cuprinde o combinație de:

a) Lactoferrina; și

b) una sau mai multe nucleotide de guanozină sau o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acestora; în care o cantitate de lactoferrină variază între 5 și 50 % în greutate din compoziție și în care o cantitate de guanozină nucleotidă variază între 1 și 5 % în greutate din compoziție.

Într-un aspect preferat, prezenta invenție oferă o compoziție/formulă farmaceutică pentru utilizare într-o metodă de tratament al IDA și AOI, în care compoziția/formula respectivă cuprinde o combinație sinergică de Lactoferrină, una sau mai multe Nucleotide guanozine naturale sau o sare farmaceutică acceptabilă a acestora împreună cu excipient(e) farmaceutic acceptabil(e).

Într-un alt aspect preferat, compoziția/formula farmaceutică a prezentei invenții cuprinde, în plus, fier elementar, vitamina C (acid ascorbic), vitamina A (betacaroten), acid folic, folat, vitamina B sau o combinație a acestora.

Într-un alt aspect al prezentei cereri, este descris un procedeu de preparare a compoziției/formulei. Procedul de preparare a compoziției cuprinde:

(a) cântărirea individuală a tuturor ingredientelor în recipiente separate,

(b) cernerea separată a Lactoferrinei cântărite în prealabil, a nucleotidei (nucleotidelor) guanozinei sau a unei săruri acceptabile din punct de vedere farmaceutic a acestora, adăugând opțional fier elementar, vitamina C, vitamina A, acid folic, folat sau vitamina B, diluant și agent de dezintegrare,

(c) amestecarea conținutului din etapa (b),

(d) opțional, prepararea soluției de liant în recipient separat și adăugarea acesteia la etapa (c) și cernerea masei umede granulate pentru a obține granule,

(e) uscarea granulelor obținute până când nivelul de uscare (LOD) se reduce la o valoare cuprinsă între 3,0 și 5,0 % w/w,

(f) cernerea granulelor semisecate printr-o sită adecvată, și

(g) cernerea separat a lubrifiantului (lubrifiantilor) și a agentului (agenților) de glisare cântărit(i) anterior prin sită adecvată și adăugarea la etapa (f) pentru a obține compoziția/formula.

Procedul cuprinde, de asemenea, prepararea soluției de înveliș de sigilare și a soluției de înveliș enteric pentru comprimatele cu înveliș enteric, a soluției de înveliș de film pentru comprimatele cu înveliș de film și umplerea și sigilarea pentru formele de dozare în capsule.

Invenția este definită de următoarele afirmații. Orice subiect care nu se încadrează în domeniul de aplicare al revendicărilor este furnizat doar în scop informativ.

De preferință, compoziția din prezenta invenție este formulată ca o compoziție pentru o formulă orală și este transformată într-o formă farmaceutică cu înveliș enteric.

Lactoferrina se descompune în mai multe fragmente mari de către enzima digestivă gastrică, pepsina, dar în cazul administrării directe intra-duodenale poate ajunge în intestin și poate exista acolo timp de câteva ore. Cu toate acestea, numai Lactoferrina nativă intactă poate ajunge în țesutul limfoid asociat intestinului (GALT) și poate intra în sistemul limfatic, ceea ce este necesar pentru eficacitate. Biodisponibilitatea lactoferrinei este limitată, deoarece este sensibilă la enzimele digestive din tractul gastrointestinal. În acest sens, există o cerere ridicată pentru un sistem adecvat de administrare a lactoferrinei, care ar trebui să protejeze lactoferrina de digestia în stomac și să faciliteze permeabilitatea acesteia prin epiteliul intestinal. În mod specific, în compoziția care conține Lactoferrină, care acționează asupra mucoasei tractului intestinal și este foarte sensibilă la pepsină, este semnificativ din punct de vedere tehnologic să se transforme compoziția într-o formă farmaceutică cu acoperire enterică. Astfel, pentru a obține o formulă de lactoferrină stabilă, sigură și eficientă, în care acțiunea farmacologică, precum și eficacitatea sunt menținute, este preferabil ca compoziția să fie transformată într-o formă farmaceutică cu acoperire enterică.

La adulți, Lactoferrina administrată pe cale orală este predispusă la digestia peptică în stomac. Prin urmare, a fost dezvoltată o tabletă de LF cu înveliș enteric pentru livrarea unei molecule intacte de LF pe receptorul din intestin. Astfel, într-o astfel de formulă, moleculele de LF sunt protejate de digestia proteolitică din stomac, deoarece tableta este acoperită cu un material rezistent la acizi, care se dizolvă ușor în condiții de pH neutru în intestin. De asemenea, în unele studii, se știe că LF cu înveliș enteric îmbunătățește obezitatea de tip grăsime viscerală legată de sindromul metabolic.

Formulările din prezenta invenție sunt acoperite cu un material cu acoperire enterică, care se dizolvă ușor în condiții de pH neutru în intestin și asigură acțiunea farmacologică dorită.

Scurtă descriere a schițelor

Fig. 1: Efectul compoziției/formulării testului asupra nivelului de hemoglobină în comparație cu controlul bolii.

Fig. 2: Efectul compoziției/formulării de test asupra nivelului de hematocrit % în comparație cu martorul bolii.

Fig. 3: Efectul compoziției/formulării testului asupra nivelului de fier seric în comparație cu controlul bolii.

Fig. 4: Efectul compoziției/formulării testului asupra nivelului de feroportină comparativ cu controlul bolii.

Fig. 5: Efectul compoziției/formulării testului asupra nivelului de feritină în comparație cu controlul bolii.

Fig. 6: Efectul compoziției de testare/formulării asupra nivelului de hepcidină în comparație cu controlul bolii.

Fig. 7: Efectul compoziției/formulării de test asupra nivelului de IL-6 în comparație cu controlul bolii.

Descrierea detaliată a invenției

Prezenta invenție se referă la o compoziție/formulă farmaceutică care cuprinde o combinație sinergică de lactoferrină și una sau mai multe guanozine nucleotide naturale sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestora pentru tratamentul anemiei prin deficit de fier (IDA) și al anemiei inflamatorii (AOI). În acest sens, inventatorii au efectuat studii de cercetare extinse împreună cu studii preclinice și au constatat că combinația dintre lactoferrină și una sau mai multe guanozine nucleotide naturale sau o sare farmaceutică acceptabilă a acestora are un efect sinergic pentru tratamentul IDA și AOI.

Compoziția/formula farmaceutică din prezenta invenție poate fi utilizată și în tratamentul tulburărilor neurodegenerative.

Un obiectiv al prezentei invenții este acela de a oferi o compoziție/formulă farmaceutică care să cuprindă o combinație sinergică de Lactoferrină și una sau mai multe Nucleotide guanozine naturale sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestora.

Într-un aspect, compoziția/formula farmaceutică din prezenta invenție poate să cuprindă, opțional, fier elementar, vitamina C, vitamina A, acid folic, folat, vitamina B sau o combinație a acestora.

Combi-na-ția de lactoferrină din prezenta invenție este capabilă să furnizeze o compoziție/formulă farmaceutică sigură de lactoferrină cu una sau mai multe guanozine nucleotide naturale sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestora cu efecte îmbunătățite și/sau sinergice în comparație cu lactoferrina singură în tratamentul sau prevenirea IDA sau AOI. Într-un aspect preferat, raportul dintre Lactoferrină: Nucleotidă(e) naturală(e) de guanozină sau o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acesteia se situează într-un interval de 9,1 – 98,7: 1,3-90,9. Într-un aspect mai preferat, raportul dintre Lactoferrină: Nucleotidă de guanozină naturală sau o sare farmaceutic acceptabilă a acesteia este de 90,91: 9,09.

Un alt obiectiv al prezentei invenții este acela de a oferi o combinație sinergică de Lactoferrină împreună cu Nucleotida guanozină naturală sau o sare farmaceutic acceptabilă a acesteia și, opțional, incluzând ingrediente active selectate din fier elementar, vitamina C, vitamina A, acid folic, folat, vitamina B sau o combinație a acestora.

Compoziția/formula farmaceutică din prezenta invenție ajută la creșterea Hemoglobinei, a Hematocritului% (HCT %) și a nivelului de Fier seric.

Compoziția/formula farmaceutică a prezentei invenții ajută, de asemenea, la reducerea nivelului Feritinei serice, al Hecpidinei și al IL-6 și la îmbunătățirea stabilizării feroportinei. Această reglare a hepcidinei duce la reducerea depozitelor de fier care se leagă de ferritină, la creșterea efluxului de fier în circulația sistemică și la îmbunătățirea stabilizării feroportinei.

Astfel, compoziția/formula farmaceutică a prezentei invenții ajută la menținerea homeostaziei fierului în condițiile IDA și AOI fără efecte secundare.

Într-o formă de realizare, compoziția/formula farmaceutică a prezentei invenții cuprinde Lactoferrină, în care cantitatea de Lactoferrină variază între 5 % în greutate și 50 % în greutate din compoziție/formulă. Într-o realizare, cantitatea de Lactoferrină variază de la 10 la 50 % în greutate. Într-o altă realizare, cantitatea de Lactoferrină variază de la 20 la 50 % în greutate. Într-o altă realizare, cantitatea de Lactoferrină variază de la 30 la 50 % în greutate. Într-o nouă realizare, cantitatea de Lactoferrină variază de la 40 la 50 % în greutate.

Într-o altă formă de realizare, compoziția/formula farmaceutică din prezenta invenție cuprinde Lactoferrină, în care cantitatea de Lactoferrină din compoziție/formulă variază între 25 mg și 750 mg pe doză unitară.

Lactoferrina (LF) este prezentă fie în stare lipsită de fier (adică de tip apo), fie în stare parțial saturată cu fier (adică nativă sau bovină) sau saturată cu fier (adică de tip holo), în funcție de faptul dacă leagă sau nu fierul, ceea ce, la rândul său, determină proprietățile biologice ale Lactoferrinei.

Într-o formă de realizare preferată, compoziția/formula farmaceutică a prezentei invenții cuprinde, de asemenea, cel puțin o nucleotidă naturală de guanozină sau o sare farmaceutic acceptabilă a acesteia, în care nucleotidele naturale de guanozină sunt alese dintre GMP, GDP, GTP sau altele asemenea. Cantitatea de nucleotide de guanozină sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestora care poate fi utilizată în compoziția/formula prezentei invenții variază de la 1,0 % în greutate la 5 % în greutate din compoziție/formulă.

Într-o formă de realizare preferată, cantitatea de nucleotide de guanozină sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestora care poate fi utilizată în compoziția/formula farmaceutică a prezentei invenții variază de la 0,25 mg la 1000 mg per doză unitară. O sare farmaceutic acceptabilă din punct de vedere farmaceutic adecvată pentru invenție poate fi selectată dintre un clorhidrat, un sulfat, un fosfat, un acetat, un lactat, un citrat, un pantotenat, un ascorbat, un succinat, un maleat, un fumarat, un gluconat, o sare de magneziu, potasiu, sodiu, zinc și sărurile de dietanolamină sau o combinație a acestora.

Într-un aspect preferat, compoziția/formula farmaceutică a prezentei invenții cuprinde o combinație sinergică de lactoferrină, disodiu GMP și excipienți acceptați din punct de vedere farmaceutic.

Într-o formă de realizare, compoziția/formula farmaceutică a prezentei invenții cuprinde opțional și alte ingrediente active, cum ar fi fierul.

Compoziția/formula farmaceutică a prezentei invenții poate include fier sub formă de grade fiziologic acceptabile de fier elementar care pot fi utilizate într-o compoziție sub formă de doză unică a formei de prezentare și includ, fără a se limita la fier elementar, compuși de fier sub formă de sare (solubilă, ușor solubilă sau insolubilă), fier chelat (în mod specific, chelat cu un aminoacid), complexe de fier, fier nereactiv, cum ar fi fierul carbonilat și fierul redus, și combinații ale acestora.

Printre exemplele nelimitative de săruri de fier solubile adecvate se numără hipofosfitul de fier, albuminatul de fier, clorura de fier, citratul de fier, zaharatul de oxid de fier, citratul de amoniu de fier, clorura de fier, gluconatul de fier, iodura de fier, sulfatul de fier, lactatul de fier, fumaratul de fier, heme, triglicinat feric, bisglicinat feros, aspartoglicinat feros, nitrat feric, zaharat de hidroxid feros, sulfat feric, gluconat feric, aspartat feric, heptahidrat de sulfat feros, fosfat feros, ascorbat feric, formiat feros, acetat

feros, malat feros, glutamat feros, sulfat de ferroglicină, oxid de fier hidratat, pirofosfat feric solubil, zaharat de hidroxid de fier, zaharat de mangan feric, subsulfat feric, sulfat de amoniu feric, sulfat de amoniu feros, sesquichlorură ferică, citrat de mangan feric, citrat de chinină ferică, citrat de sodiu feric, edetat de sodiu feric, formiat feric, oxalat de amoniu feric, oxalat de potasiu feric, oxalat de sodiu feric, peptonat feric, peptonat de mangan feric, alte săruri de fier acceptabile din punct de vedere farmaceutic și combinații ale acestora.

Exemple nelimitative de săruri de fier ușor solubile adecvate includ acetatul de fier, fluorura de fier, fosfatul de fier, pirofosfatul de fier, pirofosfatul feros, carbonatul de fier zaharat, carbonatul de fier în masă, succinatul de fier, citratul de fier, tartratul de fier, fumaratul de fier, succinatul de fier, hidroxidul de fier, nitrat feros, carbonat feros, pirofosfat de sodiu feric, tartrat feric, tartrat de potasiu feric, subcarbonat feric, glicerofosfat feric, zaharat feric, zaharat de hidroxid feric, zaharat de hidroxid feric, zaharat de mangan feric, sulfat de amoniu feros, alte săruri de fier acceptabile din punct de vedere farmaceutic și combinații ale acestora.

Exemple nelimitative de săruri de fier insolubile adecvate includ pirofosfatul de sodiu feric, carbonatul feros, hidroxidul feric, oxidul feros, oxihidroxidul feric, oxalatul feros, alte săruri de fier acceptabile din punct de vedere farmaceutic și combinații ale acestora.

Într-o formă de realizare specifică, fierul poate fi inclus sub formă de bisglicinat feros sau altă formă de sare. Într-o altă formă de realizare specifică, fierul poate fi inclus sub formă de pirofosfat feric.

Cantitatea de fier elementar care poate fi utilizată în compoziția/formula farmaceutică a prezentei invenții variază între 30 % în greutate și 45 % în greutate din compoziție/formulă.

În varianta de realizare preferabilă, cantitatea de fier elementar care poate fi utilizată în compoziția/formula farmaceutică a prezentei invenții variază de la 30 mg la 500 mg per doză unitară.

Într-un alt aspect preferat, compoziția/formula farmaceutică a prezentei invenții cuprinde o combinație sinergică de lactoferrină, nucleotide de guanozină sau o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acestora, fier elementar și excipienți acceptați din punct de vedere farmaceutic.

Mai preferabil, compoziția/formula farmaceutică a prezentei invenții cuprinde o combinație sinergică de lactoferrină, GMP disodic, bis-glicinat feros și excipienți acceptați din punct de vedere farmaceutic. Într-o formă de realizare, compoziția/formula farmaceutică a prezentei invenții cuprinde, opțional, alte ingrediente active naturale, cum ar fi vitamina C (acid ascorbic), vitamina A (betacaroten) și acid folic, acid folic, folat, vitamina B (vitamina B₁₂/cobalamină) sau altele asemenea.

Într-o formă de realizare preferată, cantitatea de vitamina C care poate fi utilizată în compoziția/formula farmaceutică a prezentei invenții variază între 5 % în greutate și 65 % în greutate din compoziție/formulă.

Într-o formă de realizare preferată, cantitatea de vitamina C care poate fi utilizată în compoziția/formula farmaceutică a prezentei invenții variază de la 20 mg la 4000 mg pe doză unitară.

Într-un alt aspect preferat, compoziția/formula farmaceutică a prezentei invenții cuprinde o combinație sinergică de lactoferină, nucleotide de guanozină sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestora, vitamine și excipienți acceptați din punct de vedere farmaceutic.

Mai preferabil, compoziția/formula farmaceutică a prezentei invenții cuprinde o combinație sinergică de Lactoferrină, GMP disodic, vitamina C și excipienți acceptați din punct de vedere farmaceutic.

Într-o formă de realizare preferată, cantitatea de vitamina A care poate fi utilizată în compoziția/formula farmaceutică a prezentei invenții este cuprinsă între 0,5 % în greutate și 3 % în greutate din compoziție/formulă.

Într-o formă de realizare preferată, cantitatea de vitamina A care poate fi utilizată în compoziția/formula farmaceutică a prezentei invenții variază de la 450 mcg la 10.000 mcg pe doză unitară.

Într-o formă de realizare preferată, cantitatea de acid folic sau folat care poate fi utilizată în compoziția/formula farmaceutică a prezentei invenții variază între 0,05 % în greutate și 0,75 % în greutate din compoziție/formulă.

Într-o formă de realizare preferată, cantitatea de acid folic sau de folat care poate fi utilizată în compoziția/formula farmaceutică a prezentei invenții variază între 6 mcg și 5.000 mcg pe doză unitară.

Într-un alt aspect preferat, compoziția/formula farmaceutică a prezentei invenții cuprinde o combinație sinergică de lactoferrină, nucleotide de guanozină sau o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acestora, fier elementar, acid folic și excipienți acceptați din punct de vedere farmaceutic.

Mai preferabil, compoziția/formula farmaceutică a prezentei invenții cuprinde o combinație sinergică de lactoferrină, GMP disodic, bis-glicinat feros, acid folic și excipienți acceptați din punct de vedere farmaceutic.

Într-o formă de realizare preferată, cantitatea de vitamina B (vitamina B₁₂/cobalamină) care poate fi utilizată în compoziția/formula farmaceutică a prezentei invenții este cuprinsă între 1 % în greutate și 5 % în greutate din compoziție/formulă.

Într-o formă de realizare preferată, cantitatea de vitamina B (vitamina B₁₂/cobalamină) care poate fi utilizată în compoziția/formula farmaceutică a prezentei invenții variază de la 50 mcg la 5000 mcg per doză unitară. Într-o altă formă de realizare, compoziția/formula farmaceutică conform prezentei invenții poate fi formulată pentru administrare orală. Pentru administrare orală, compozițiile solide pot fi, de exemplu, sub formă de tablete, capsule, pilule, capsule tari umplute cu lichide sau solide, capsule moi, pulberi, granule, pliculețe, tablete sau capsule cu acoperire enterică, tablete sau capsule cu eliberare modificată etc. Compoziția/formula farmaceutică poate cuprinde, de asemenea, excipienți acceptați din punct de vedere farmaceutic. Excipienții preferați sunt aleși dintre diluant, liant, dezintegrator, lubrifiant, agent de glisare etc. și combinații ale acestora.

Diluanții sunt selectați din celuloză microcristalină, lactoză (anhidă/monohidrat/uscată prin pulverizare), amidon, pudră de celuloză, celuloză microcristalină silicificată, alginat de amoniu, carbonat de calciu, lactat de calciu, fosfat de calciu dibazic (anhidru/dibazic deshidratat/tribazic), silicat de calciu, sulfat de calciu, acetat de celuloză, zahăr compresibil, zahăr de patiserie, amidon de porumb, amidon pregelatinizat, dextrate, dextrină, dextroză, eritritol, etilceluloză, fructoză, acid fumaric, palmitostearat de gliceril, izomalt, caolin, lactitol, carbonat de magneziu, oxid de magneziu, maltodextrină, maltoză, manitol, trigliceride cu lanț mediu, polidextroză, polimetacrilati, simeticonă, alginat de sodiu, clorură de sodiu, sorbitol, porumb sterilizabil, zaharoză, sfere de zahăr, sulfobutil eter β-ciclodextrină, talc, tragacant, trehaloză, xilitol sau altele asemenea. Cantitatea de diluant în compoziția/formula farmaceutică a prezentei invenții variază între 5 % și 45 % în greutate din compoziție/formulă.

Liantul este ales dintre hipromeloză, amidon, acacia, agar, acid alginic, carbonat de calciu, lactat de calciu, carbomeri, carboximetilceluloză sodică, caragenan, ftalat de acetat de celuloză, ceratonina, chitosan, copovidonă, amidon de porumb, amidon pregelatinizat, ulei din semințe de bumbac, dextrate, dextrină, dextroză, etilceluloză, gelatină, be-henat de gliceril, gumă de guar, ulei vegetal hidrogenat de tip I, hidroxietilceluloză, hidroxietilmetilceluloză, hidroxipropilceluloză, inulină, lactoză, glucoză lichidă, hipromeloză slab substituită, silicat de aluminiu și magneziu, maltodextrină, maltoză, metilceluloză, celuloză microcristalină, pectină, poloxameră, policarbofil, polidextroză, oxid de polietilenă, polimetacrilati, povidonă, alginat de sodiu, acid stearic, zaharoză, ulei de floarea-soarelui, tricaprilină, succinat de polietilenglicol de vitamina E, zeină sau altele asemenea. Cantitatea de liant din compoziția/formula farmaceutică a prezentei invenții variază între 1 % în greutate și 7 % în greutate din compoziție/formulă.

Agentul de dezintegrare este selectat dintre croscarmeloză sodică, crospovidonă, carboximetilceluloză (sodiu/calciu), glicolat de amidon de sodiu, acid alginic, alginat de calciu, celuloză, pudră, chitosan, dioxid de siliciu coloidal, amidon de porumb, docusat de sodiu, glicină, gumă de guar, hidroxipropilceluloză slab substituită, silicat de aluminiu și magneziu, metilceluloză, celuloză microcristalină, polacrilină potasică, povidonă, alginat de sodiu, amidon pregelatinizat sau altele asemenea. Cantitatea de agent de dezintegrare în compoziția/formula farmaceutică din prezenta invenție variază între 1 % și 25 % în greutate din compoziție/formulă.

Lubrifiantul este ales dintre stearat de magneziu, stearat de zinc, stearat de calciu, monostearat de glicerină, behenat de gliceril, palmitostearat de gliceril, ulei de ricin hidrogenat, ulei vegetal hidrogenat de tip I, ulei mineral ușor, lauril sulfat de magneziu, trigliceride cu lanț mediu, ulei mineral, acid miristic, acid palmitic, poloxameră, polietilenglicol, benzoat de sodiu, clorură de sodiu, laurilsulfat de sodiu, stearil fumarat de sodiu, acid stearic, talc, benzoat de potasiu sau altele asemenea. Cantitatea de lubrifiant din compoziția/formula farmaceutică a prezentei invenții variază între 0,5 % și 5 % în greutate din compoziție/formulă.

Agentul de glisare este selectat din dioxid de siliciu coloidal, talc, fosfat de calciu tribazic, celuloză sub formă de pulbere, silice coloidală hidrofobă, oxid de magneziu, silicat de magneziu, trisilicat de magneziu, dioxid de siliciu sau altele asemenea. Cantitatea de agent de glisare în compoziția/formula farmaceutică a prezentei invenții variază între 0,5 % și 5 % în greutate din compoziție/formulă.

Stratul de acoperire pentru compoziția/formula din prezenta invenție este selectat dintre acoperirea cu film, acoperirea cu sigiliu sau acoperirea enterică. Cantitatea totală de agent de acoperire din compoziția/formula farmaceutică a prezentei invenții variază între 1,0 % și 15 % în greutate din compoziție/formulă.

Agentul de acoperire de etanșare este selectat din Instamoistshield (hidroxipropil metilceluloză, polietilenglicol, talc, dioxid de titan, etilceluloză), gelatină, copovidonă, hidroxietilceluloză, etilceluloză, amidon, vanilină, hidroxipropilceluloză, gumă de guar, acid maleic, hipromeloză, polimetacrilati, metilceluloză sau altele asemenea. Cantitatea de agent de acoperire cu sigiliu în compoziția/formula farmaceutică a prezentei invenții variază între 1,0 % și 3,0 % în greutate din compoziție/formulă.

Agentul de acoperire enterică este selectat din Instacoat RO HPMC P (ftalat de hidroxipropil metilceluloză, polietilenglicol, dioxid de titan, oxid de fier roșu), copolimer de metacrilat, shellac,

alginat de sodiu, citrat de acetiltributil, carbomeri, ftalat de acetat de celuloză, gumă de guar, succinat de acetat de hipromeloză, ftalat de hipromeloză, polimetacrilati, ftalat de acetat de polivinil, clorură de potasiu, glicerină, Sureteric, citrat de tributil, citrat de trietil, trioleină, ceară albă, zeină, ftalat de acetat de celuloză cu etilceluloză, chitosan, hidroxipropilceluloză, polimetacrilati sau altele asemenea.

5 Cantitatea de agent de acoperire enterică din compoziția/formula farmaceutică a prezentei invenții variază între 5,0 % și 10,0 % în greutate din compoziție/formulă.

Agentul de învelire peliculară este selectat din Instacoat Universal (hidroxipropil metilceluloză, polietilenglicol, talc, dioxid de titan), gumă de guar, hipromeloză, povidonă, hidroxipropilceluloză, acetat de celuloză, polidextroză, etilceluloză, metilceluloză, gelatină, glicerină, maltodextrină, amidon sau altele asemenea.

10 Cantitatea de agent de acoperire a peliculei în compoziția/formula farmaceutică a prezentei invenții variază între 2,0 % și 3,0 % în greutate din compoziție/formulă.

Solventul este ales dintre apă, alcool, alcool izopropilic, propilenglicol, ulei de migdale, alcool benilic, benzoat de benzil, butilenglicol, dioxid de carbon, ulei de ricin, ulei de porumb (porumb), ulei de semințe de bumbac, ftalat de dibutil, ftalat de dietil, eter dimetilic, albumină, ftalat de dimetil, sulfoxid de dimetil, dimetilacetamidă, acetat de etil, lactat de etil, oleat de etil, glicerină, glicofurol, mirt de izopropil, palmitat de izopropil, ulei mineral ușor, trigliceride cu lanț mediu, lactat de metil, ulei mineral, monoetanolamină, octildodecanol, ulei de măsline, ulei de arahide, polietilenglicol, ulei de ricin polioxil 35, carbonat de propilenă, pirrolidonă, ulei de șofrănel, ulei de susan, ulei de soia, ulei de floarea-soarelui, triacetină, tricaprilină, trietanolamină, citrat de trietil, trioleină, solvenți miscibili cu apa sau altele asemenea.

15 Cantitatea de solvent din compoziția/formula farmaceutică a prezentei invenții este utilizată într-o cantitate suficientă

Într-un aspect preferat, prezenta invenție oferă o compoziție/formulă farmaceutică pentru utilizare în tratamentul IDA și AOI, în care compoziția/formula respectivă cuprinde o combinație sinergică de lactoferrină, nucleotidă(e) naturală(e) de guanozină sau o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acesteia și ingrediente active opționale împreună cu excipient(e) acceptabil(e) din punct de vedere farmaceutic.

25

În formele farmaceutice, Nucleotida (Nucleotidele) naturală (naturale) de guanozină utilizată (utilizate) în prezenta invenție poate (pot) fi utilizată (utilizate) sub formă de săruri acceptabile din punct de vedere farmaceutic și, de asemenea, poate (pot) fi utilizată (utilizate) singură (singure) sau în asociere corespunzătoare, precum și în combinație cu alți compuși activi din punct de vedere farmaceutic.

30

Unele dintre compozițiile/formulele exemplare ale prezentei invenții sunt descrise mai jos:

Compoziția/Formula 1

Nr. S.	Ingrediente	% w/w
1	Lactoferrină	5 până la 90
2	Nucleotidă(e) de guanozină sau o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acesteia	1 până la 75

Compoziția/Formula 2

Nr. S.	Ingrediente	% w/w
1	Lactoferrină	5 până la 90
2	Nucleotidă(e) de guanozină sau o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acesteia	1 până la 75
	Ingredient opțional	
3	Vitamina A	0,5 până la 3

Compoziția/Formula 3

Nr. S.	Ingrediente	% w/w
1	Lactoferrină	5 până la 90
2	Nucleotidă(e) de guanozină sau o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acesteia	1 până la 75
	Ingredient opțional	
3	Vitamina B	1 până la 5

Compoziția/Formula 4

Nr. S.	Ingrediente	% w/w
1	Lactoferrină	5 până la 90
2	Nucleotidă(e) de guanozină sau o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acesteia	1 până la 75

	Ingredient opțional	
3	Vitamina C	5 până la 65

Compoziția/Formula 5

Nr. S.	Ingrediente	% w/w
1	Lactoferrină	5 până la 90
2	Nucleotidă(e) de guanozină sau o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acesteia	1 până la 75
	Ingredient opțional	
3	Acid folic, folat	0,05 până la 0,75

Compoziție/Formula 6

Nr. S.	Ingrediente	% w/w
1	Lactoferrină	5 până la 90
2	Nucleotidă(e) de guanozină sau o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acesteia	1 până la 75
	Ingrediente opționale	
3	Fier elementar (bisglicinat feros, pirofosfat feric, fumarat feros, citrat feric etc.)	30 până la 45

5

Compoziție/Formula 7

Nr. S.	Ingrediente	% w/w
1	Lactoferrină	5 până la 90
2	Nucleotidă(e) de guanozină sau o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acesteia	1 până la 75
	Ingrediente opționale	
3	Fier elementar (bisglicinat feros, pirofosfat feric, fumarat feros, citrat feric etc.)	30 până la 45
4	Vitamina C	5 până la 65
5	Vitamina A	0,5 până la 3
6	Acid folic, folat	0,05 până la 0,75
7	Vitamina B	1 până la 5

Procedeu general de preparare a formulărilor din prezenta invențieProcedura de fabricație: -

10 (Secțiunea tablete - Înveliș enteric)

Tableta neacoperită utilizată ca nucleu pentru formula cu înveliș enteric din prezenta invenție poate fi preparată prin granulare uscată sau umedă.

Granulație uscată:

1. Se cântăresc cu precizie toate ingredientele în recipiente separate.
- 15 2. Se trec ingredientele cântărite anterior (cum ar fi ingredientele active, diluantul, dezintegrantul) separat prin sita nr. 30.
3. Amestecați conținutul din etapa 2 în blender cu viteză mică.
4. Treceți agentul de glisare și lubrifiantul cântărit anterior (cum ar fi stearatul de magneziu și dioxidul de siliciu coloidal) prin sita nr. 40. Transferați-le în blender și puneți în funcțiune blenderul.
- 20 5. Comprimați amestecul cu o forță medie cu ajutorul unui dispozitiv de presare de formă rotundă biconvexă B.

Granulație umedă:

1. Se cântăresc cu precizie toate ingredientele în recipiente separate.
- 25 2. Treceți ingredientele cântărite anterior (cum ar fi ingredientele active, diluantul, dezintegrantul) separat prin sita nr. 40.
3. Se amestecă conținutul de la etapa 2 în granulatorul cu amestecător rapid (RMG) cu rotorul la viteză mică.
4. **Prepararea soluției de liant:** Într-un recipient separat, cântăriți un agent de legare (cum ar fi Polivinil Pyrrolidona K-30, HPMC 6 cps) și dizolvați-l în solvent (cum ar fi alcool izopropilic, apă purificată) pentru a obține o soluție clară
- 30 5. **Legare:** Adăugați soluția de liant la etapa 3 în RMG la o viteză redusă a propulsorului. Verificați consistența și legarea. Dacă este necesar, se impactează umezirea suplimentară cu solvent.

6. Se transferă masa umedă granulată obținută în bol și se efectuează uscarea într-un uscător cu pat fluid la $50 \pm 5 \text{ }^{\circ}\text{C}$ până când LOD al amestecului scade la o valoare cuprinsă între 3,0 și 5,0 % w/w.

7. Se trec granulele semisecate prin sita nr. 14. Se efectuează reducerea dimensiunii granulelor care rămân pe sita nr. 16, utilizând dispozitivul Multimill cu o sită de 2,5 mm.

8. În final, se trec granulele uscate prin sita nr. 16. Se realizează reducerea dimensiunii granulelor care rămân pe sita nr. 20 cu ajutorul unui Multimill cu sită de 1,5 mm.

9. În final, se trec granulele de mai sus prin sita nr. 24.

10. Treceți dezintegrantul și agentul de glisare cântărite anterior prin sita nr. 40 și amestecați cu etapa 9.

11. Treceți lubrifianțul cântărit anterior (cum ar fi stearatul de magneziu) prin sita nr. 40 și amestecați cu **Etapa 10**.

12. Comprimați amestecul de tablete cu o forță de compresie medie cu un perforator de scule în formă de D rotund.

Pregătirea soluției de acoperire a sigiliului:

13. Se ia o cantitate cântărită de solvent (cum ar fi alcoolul izopropilic) în vasul de amestecare.

14. Cu ajutorul dispozitivului de amestecare mecanică, agitați solventul pentru a forma un vortex.

15. Adăugați cantitatea necesară de agent de acoperire a sigiliului (cum ar fi InstaMoistShield) în centrul vortexului de solvent într-un flux lent și constant, evitând aglomerarea și menținând un vortex, apoi adăugați cantitatea necesară de solvent (diclorură de metilen).

16. După ce a fost adăugată întreaga cantitate de agent de acoperire de etanșare, reduceți viteza dispozitivului de amestecare pentru a opri vortexul. Continuați să amestecați.

17. Se filtrează soluția prin pânză de nailon nr. 100 și se colectează materialul în vase de S.S.

18. Transferați tabletele în vasul de acoperire și conectați pompa peristaltică în vasul cu soluție de acoperire. Mențineți temperatura și umiditatea zonei de acoperire la $25 \pm 2 \text{ }^{\circ}\text{C}$ și $50 \pm 5 \%$. Efectuați acoperirea la punctul maxim de rostogolire a comprimatelor, conform următorilor parametri:

Parametru	Limită
Temperatura patului	$32 \pm 2 \text{ }^{\circ}\text{C}$
Timpul de preîncălzire	5 până la 10 min
Presiunea aerului	1,0 până la 1,5 Kg/cm ²
Distanța dintre pistol și pat	6 până la 10 Inch

19. Efectuați acoperirea până când creșterea în greutate a tabletei ajunge la aproximativ 1,0 până la 3,0 %.

Prepararea soluției de înveliș enteric:

20. Se ia o cantitate cântărită de solvent (cum ar fi apă purificată, alcool izopropilic, diclorură de metilen) în vasul de amestecare.

21. Cu ajutorul dispozitivului de amestecare mecanică, se amestecă solventul (cum ar fi apa purificată, alcoolul izopropilic, diclorura de metilen și glicerina) pentru a forma un vortex.

22. Adăugați cantitatea necesară de agent de acoperire enterică (cum ar fi Instacoat RO HPMC P sau un amestec de polimer de metilacrilatco, Shellac, alginat de sodiu și talc) în centrul vortexului de solvent într-un flux lent și constant, evitând aglomerarea și menținând vortexul.

23. Continuați să amestecați timp de 45 până la 60 de minute.

24. Se filtrează soluția printr-o sită de 0,5 mm și se colectează materialul în vase S.S.

25. Transferați tabletele în vasul de acoperire și conectați pompa peristaltică în vasul cu soluție de acoperire. Mențineți temperatura și umiditatea zonei de acoperire la $25 \pm 2 \text{ }^{\circ}\text{C}$ și $50 \pm 5 \%$. Efectuați acoperirea la punctul maxim de rostogolire a comprimatelor, conform următorilor parametri:

Parametru	Limită
Temperatura patului	$32 \pm 2 \text{ }^{\circ}\text{C}$
Timpul de preîncălzire	5 până la 10 min
Presiunea aerului	1,0 până la 1,5 Kg/cm ²
Distanța dintre pistol și pat	6 până la 10 Inch

26. Efectuați acoperirea până când creșterea în greutate a tabletei ajunge la aproximativ 5,0 până la 10,0 %.

Procedura de fabricație:-(Secțiune de tablete - Acoperite cu film)

1. Se cântăresc cu precizie toate Ingredientele în recipiente separate.
2. Treceți ingredientele cântărite anterior (cum ar fi ingredientele active, diluantul, dezintegrantul, agentul de glisare) separat prin sita nr. 30.
3. Amestecați conținutul din etapa 2 în blender cu viteză mică.
4. Treceți lubrifianțul cântărit anterior (cum ar fi stearatul de magneziu) prin sita nr. 40. Transferați-le în blender și puneți în funcțiune blenderul.
5. Comprimați amestecul cu o forță medie cu ajutorul unui dispozitiv de presare de formă rotundă biconvexă B.

Pregătirea soluției de acoperire cu film:

6. Se ia o cantitate cântărită de solvent (cum ar fi alcoolul izopropilic) în vasul de amestecare.
7. Cu ajutorul dispozitivului de amestecare mecanică, agitați solventul pentru a forma un vortex.
8. Adăugați cantitatea necesară de agent de acoperire a peliculei (cum ar fi Instacoat Universal) în centrul vortexului de solvent într-un flux lent și constant, evitând aglomerarea și mențineți un vortex de amestecare timp de 5 minute, apoi adăugați cantitatea de solvent (cum ar fi diclorură de metilen).
9. Odată ce întreaga cantitate de agent de acoperire a peliculei a fost adăugată, reduceți viteza dispozitivului de amestecare pentru a elimina vârtejul. Continuați să amestecați.
10. Se filtrează soluția prin pânză de nailon nr. 100 și se colectează materialul în vase de S.S.
11. Transferați tabletele în vasul de acoperire și conectați pompa peristaltică în vasul cu soluție de acoperire. Mențineți temperatura și umiditatea zonei de acoperire la $25 \pm 2^\circ\text{C}$ și, respectiv, $50 \pm 5\%$. Efectuați acoperirea la punctul maxim de rostogolire a comprimatelor, conform următorilor parametri:

Parametru	Limită
Temperatura patului	$32 \pm 2^\circ\text{C}$
Timpul de preîncălzire	5 până la 10 min
Presiunea aerului	1,0 până la 1,5 Kg/cm ²
Distanța dintre pistol și pat	6 până la 10 Inch

12. Efectuați acoperirea până când creșterea în greutate a tabletei ajunge la aproximativ 2,0 până la 3,0 %.

Procedura de fabricație: - (Secțiunea capsulă)

1. Se cântăresc cu precizie toate ingredientele în recipiente separate.
2. Treceți ingredientele cântărite anterior (cum ar fi ingredientele active, diluantul, dezintegrantul, agentul de glisare) separat prin sita nr. 30.
3. Amestecați conținutul din etapa 2 în blender cu viteză mică.
4. Treceți lubrifianțul cântărit anterior (cum ar fi stearatul de magneziu) prin sita nr. 40. Transferați-le în blender și puneți în funcțiune blenderul.
5. Umplerea și sigilarea amestecului cu învelișurile capsulelor HPMC.
6. Se transferă capsulele umplute în buncărul mașinii de lustruire și inspecție vizuală pentru a îndepărta resturile de pulbere lipite de cojile capsulelor.

Exemple

Pentru experimente, lactoferrina a fost obținută de la Tatura Milk Industries Limited, 238-240 Hogan Street Tatura 3616 Vic Australia și de la comerciantul său din India Vasta Biotech Pvt. Ltd., SVN House, 10 C.P. Ramaswamy Aiyar Road, Alwarpet, Chennai 600 018 și nucleotide de guanozină - GMP disodic, GDP și GTP de la Cima Science Wuxi Cima Science Co. Ltd, 3# Building, No.288 Shibawan Road Wuxi 214064 Jiangsu China.

Exemplul 1

Nr. S.	Ingrediente	Greutate în mg	% W/W
Amestecare uscată			
1	Lactoferrină	100	33,33
2	Guanozină 5-monofosfat disodic (GMP)	10	3,33
3	Celuloză microcristalină 102	109	36,33
4	Crospovidonă	45	15,00
5	Croscarmeloză sodică	25	8,33

6	Stearat de magneziu	5,5	1,83
7	Dioxid de siliciu coloidal	5,5	1,83
Greutate comprimate neacoperite		300,0	100,00
Ingrediente de acoperire cu sigiliu			
8	InstaMoistshield	6	2,00
9	Alcool izopropilic	QS	Q.S
10	Diclorură de metilenă	QS	Q.S
Înveliș enteric Ingrediente			
11	Instacoat RO HPMC P	29	9,50
12	Alcool izopropilic	QS	Q.S
13	Diclorură de metilenă	QS	Q.S
Greutate de înveliș enteric		35	11,50
Greutate comprimate cu înveliș enteric		335,0	-

Exemplul 2

Nr. S.	Ingrediente	Greutate în mg	% W/W
Amestecare uscată			
1	Lactoferrină	750	88,24
2	Guanozină 5-monofosfat disodic (GMP)	10	1,18
3	Celuloză microcristalină 102	64	7,53
4	Crospovidonă	15	1,76
5	Stearat de magneziu	5,5	0,65
6	Dioxid de siliciu coloidal	5,5	0,65
Greutate comprimate neacoperite		850,0	100,00
Ingrediente de acoperire cu sigiliu			
7	InstaMoistshield	21,2	2,50
8	Alcool izopropilic	QS	Q.S
9	Diclorură de metilenă	QS	Q.S
Înveliș enteric Ingrediente			
10	Instacoat RO HPMC P	63,8	7,33
11	Alcool izopropilic	QS	Q.S
12	Diclorură de metilenă	QS	Q.S
Greutate de înveliș enteric		85,0	9,83
Greutate comprimate cu înveliș enteric		935,0	-

Exemplul 3

Nr. S.	Ingrediente	Greutate în mg	% W/W
Amestecare uscată			
1	Lactoferrină	25	7,14
2	Guanozină 5-monofosfat disodic (GMP)	250	71,43
3	Celuloză microcristalină 102	49	14,00
4	Crospovidonă	15	4,29
5	Stearat de magneziu	5,5	1,57
6	Dioxid de siliciu coloidal	5,5	1,57
Greutate comprimate neacoperite		350,0	100,00
Ingrediente de acoperire cu sigiliu			
7	InstaMoistshield	10	2,50
8	Alcool izopropilic	QS	Q.S
9	Diclorură de metilenă	QS	Q.S
Înveliș enteric Ingrediente			
10	Instacoat RO HPMC P	25	8,00
11	Alcool izopropilic	QS	Q.S
12	Diclorură de metilenă	QS	Q.S
Greutate de înveliș enteric		35	10,50
Greutate comprimate cu înveliș enteric		385,0	-

Exemplul 4

Nr. S.	Ingrediente	Greutate în mg	% W/W
Amestecare uscată			
1	Lactoferrină	100	47,62
2	Difosfat de guanozină nucleotidă (GDP)	10	4,76
3	Fosfat dicalcic	74	35,24
4	Croscarmeloză sodică	15	7,14
5	Stearat de magneziu	5,5	2,62
6	Dioxid de siliciu coloidal	5,5	2,62
Greutate comprimate neacoperite		210,0	100,00
Ingrediente de acoperire cu sigiliu			
7	InstaMoistshield	5,3	2,50
8	Alcool izopropilic	QS	Q.S
9	Diclorură de metilenă	QS	Q.S
Înveliș enteric Ingrediente			
10	Instacoat RO HPMC P	19,7	8,95
11	Alcool izopropilic	QS	Q.S
12	Diclorură de metilenă	QS	Q.S
Greutate de înveliș enteric		25	11,45
Greutate comprimate cu înveliș enteric		235,0	-

Exemplul 5

Nr. S.	Ingrediente	Greutate în mg	% W/W
Amestecare uscată			
1	Lactoferrină	100	43,48
2	Trifosfat de guanozină nucleotidă (GTP)	10	4,35
3	Lactoză anhidră	94	40,87
4	Glicolat de amidon sodic	15	6,52
5	Stearat de magneziu	5,5	2,39
6	Dioxid de siliciu coloidal	5,5	2,39
Greutate comprimate neacoperite		230,0	100,00
Ingrediente de acoperire cu sigiliu			
7	InstaMoistshield	7	3,00
8	Alcool izopropilic	QS	Q.S
9	Diclorură de metilenă	QS	Q.S
Înveliș enteric Ingrediente			
10	Instacoat RO HPMC P	18	7,90
11	Alcool izopropilic	QS	Q.S
12	Diclorură de metilenă	QS	Q.S
Greutate de înveliș enteric		25,0	10,90
Greutate comprimate cu înveliș enteric		255,0	-

5

Exemplul 6

Nr. S.	Ingrediente	Greutate în mg	% W/W
Amestecare uscată			
1	Lactoferrină	100	33,33
2	Guanozină 5-monofosfat disodic (GMP)	10	3,33
3	Trifosfat de guanozină nucleotidă (GTP)	80	26,67
4	Lactoză anhidră	84	28,00
4	Croscarmeloză sodică	15	5,00
6	Stearat de magneziu	5,5	1,83
7	Dioxid de siliciu coloidal	5,5	1,83
Greutate de înveliș enteric		300,0	100,00
Ingrediente de acoperire cu sigiliu			
8	InstaMoistshield	7,5	2,50
9	Alcool izopropilic	QS	Q.S

10	Diclorură de metilenă	QS	Q.S
Înveliș enteric Ingrediente			
11	Instacoat RO HPMC P	27,5	8,95
12	Alcool izopropilic	QS	Q.S
13	Diclorură de metilenă	QS	Q.S
Greutate de înveliș enteric		35,0	11,45
Greutate comprimate cu înveliș enteric		335,0	-

Exemplul 7

Nr. S.	Ingrediente	Greutate în mg	% W/W
Amestecare uscată			
1	Lactoferrină	100	25,00
2	Guanozină 5-monofosfat disodic (GMP)	10	2,50
3	Difosfat de guanozină nucleotidă (GDP)	100	25,00
4	Trifosfat de guanozină nucleotidă (GTP)	80	20,00
5	Celuloză microcristalină 102	84	21,00
6	Crospovidonă	15	3,75
7	Stearat de magneziu	5,5	1,38
8	Dioxid de siliciu coloidal	5,5	1,38
Greutate comprimate neacoperite		400,0	100,00
Ingrediente de acoperire cu sigiliu			
9	InstaMoistshield	12	3,00
10	Alcool izopropilic	QS	Q.S
11	Diclorură de metilenă	QS	Q.S
Înveliș enteric Ingrediente			
12	Instacoat RO HPMC P	33	8,03
Nr. S.	Ingrediente	Greutate în mg	% W/W
13	Alcool izopropilic	QS	Q.S
14	Diclorură de metilenă	QS	Q.S
Greutate de înveliș enteric		45,0	11,03
Greutate comprimate cu înveliș enteric		445,0	-

Exemplul 8

Nr. S.	Ingrediente	Greutate în mg	% W/W
Amestecare uscată			
1	Lactoferrină	100	40,00
2	Difosfat de guanozină nucleotidă (GDP)	10	4,00
3	Vitamina A	2,5	1,00
4	Fosfat dicalcic anhidru	102,5	41,00
5	Glicolat de amidon sodic	15	6,00
6	Stearat de magneziu	10	4,00
7	Dioxid de siliciu coloidal	10	4,00
Greutate comprimate neacoperite		250,0	100,00
Ingrediente de acoperire cu sigiliu			
8	InstaMoistshield	7,5	3,00
9	Alcool izopropilic	QS	Q.S
10	Diclorură de metilenă	QS	Q.S
Înveliș enteric Ingrediente			
11	Instacoat RO HPMC P	22,5	8,75
12	Alcool izopropilic	QS	Q.S
13	Diclorură de metilenă	QS	Q.S
Greutate de înveliș enteric		30,0	11,75
Greutate comprimate cu înveliș enteric		280,0	-

Exemplul 9

Nr. S.	Ingrediente	Greutate în mg	% W/W
Amestecare uscată			
1	Lactoferrină	100	12,72
2	Guanozină 5-monofosfat disodic (GMP)	10	1,27
3	Vitamina C	500	63,61
4	Lactoză anhidră	150	19,08
5	Croscarmeloză sodică	15	1,91
6	Stearat de magneziu	5,5	0,70
7	Dioxid de siliciu coloidal	5,5	0,70
Greutate comprimate neacoperite		786,0	100,00
Ingrediente de acoperire cu sigiliu			
8	InstaMoistshield	20	2,75
9	Alcool izopropilic	QS	Q.S
10	Diclorură de metilenă	QS	Q.S
Înveliș enteric Ingrediente			
11	Instacoat RO HPMC P	64	8,15
12	Alcool izopropilic	QS	Q.S
13	Diclorură de metilenă	QS	Q.S
Greutate de înveliș enteric		84,0	10,90
Greutate comprimate cu înveliș enteric		870,0	-

Exemplul 10

Nr. S.	Ingrediente	Greutate în mg	% W/W
Amestecare uscată			
1	Lactoferrină	100	40,00
2	Difosfat de guanozină nucleotidă (GTP)	10	4,00
3	Acid folic	0,8	0,32
4	Fosfat dicalcic anhidru	104,2	41,68
5	Glicolat de amidon sodic	15	6,00
6	Stearat de magneziu	10	4,00
7	Dioxid de siliciu coloidal	10	4,00
Greutate comprimate neacoperite		250,0	100,00
Ingrediente de acoperire cu sigiliu			
S.Nr.	Ingrediente	Greutate în mg	% W/W
8	InstaMoistshield	7,5	3,00
9	Alcool izopropilic	QS	Q.S
10	Diclorură de metilenă	QS	Q.S
Înveliș enteric Ingrediente			
11	Instacoat RO HPMC P	22,5	8,75
12	Alcool izopropilic	QS	Q.S
13	Diclorură de metilenă	QS	Q.S
Greutate de înveliș enteric		30,0	11,75
Greutate comprimate cu înveliș enteric		280,0	-

5 Exemplul 11

Nr. S.	Ingrediente	Greutate în mg	% W/W
Amestecare uscată			
1	Lactoferrină	100	40,00
2	Difosfat de guanozină nucleotidă (GTP)	10	4,00
3	Vitamina B ₁₂	5	2,00
4	Fosfat dicalcic anhidru	100	40,00
5	Glicolat de amidon sodic	15	6,00
6	Stearat de magneziu	10	4,00
7	Dioxid de siliciu coloidal	10	4,00
Greutate comprimate neacoperite		250,0	100,00

Ingrediente de acoperire cu sigiliu			
8	InstaMoistshield	7,5	3,00
9	Alcool izopropilic	QS	Q.S
10	Diclorură de metilenă	QS	Q.S
Înveliș enteric Ingrediente			
11	Instacoat RO HPMC P	22,5	8,75
12	Alcool izopropilic	QS	Q.S
13	Diclorură de metilenă	QS	Q.S
Greutate de înveliș enteric		30,0	11,75
Greutate comprimate cu înveliș enteric		280,0	-

Exemplul 12

Nr. S.	Ingrediente	Greutate în mg	% W/W
Amestecare uscată			
1	Lactoferrină	100	40,00
2	Guanozină 5-monofosfat disodic (GMP)	10	4,00
3	Difosfat de guanozină nucleotidă (GDP)	10	4,00
4	Vitamina A	2,5	1,00
5	Fosfat dicalcic anhidru	92,5	37,00
6	Glicolat de amidon sodic	15	6,00
7	Stearat de magneziu	10	4,00
8	Dioxid de siliciu coloidal	10	4,00
Greutate comprimate neacoperite		250,0	100,00
Ingrediente de acoperire cu sigiliu			
9	InstaMoistshield	7,5	3,00
10	Alcool izopropilic	QS	Q.S
11	Diclorură de metilenă	QS	Q.S
Înveliș enteric Ingrediente			
12	Instacoat RO HPMC P	22,5	8,75
13	Alcool izopropilic	QS	Q.S
14	Diclorură de metilenă	QS	Q.S
Greutate de înveliș enteric		30,0	11,75
Greutate comprimate cu înveliș enteric		280,0	-

Exemplul 13

Nr. S.	Ingrediente	Greutate în mg	% W/W
Amestecare uscată			
1	Lactoferrină	100	40,00
2	Guanozină 5-monofosfat disodic (GMP)	10	4,00
3	Difosfat de guanozină nucleotidă (GTP)	10	4,00
4	Acid folic	0,8	0,32
5	Fosfat dicalcic anhidru	94,2	37,68
6	Glicolat de amidon sodic	15	6,00
7	Stearat de magneziu	10	4,00
8	Dioxid de siliciu coloidal	10	4,00
Greutate comprimate neacoperite		250,0	100,00
Ingrediente de acoperire cu sigiliu			
9	InstaMoistshield	7,5	3,00
10	Alcool izopropilic	QS	Q.S
11	Diclorură de metilenă	QS	Q.S
Înveliș enteric Ingrediente			
12	Instacoat RO HPMC P	22,5	8,75
13	Alcool izopropilic	QS	Q.S
14	Diclorură de metilenă	QS	Q.S
Greutate de înveliș enteric		30,0	11,75
Greutate comprimate cu înveliș enteric		280,0	-

Exemplul 14

Nr. S.	Ingrediente	Greutate în mg	% W/W
Amestecare uscată			
1	Lactoferrină	100	33,33
2	Guanozină 5-monofosfat disodic (GMP)	10	3,33
3	Celuloză microcristalină 102	109	36,33
4	Crospovidonă	45	15,00
5	Croscarmeloză sodică	25	8,33
6	Stearat de magneziu	5,5	1,83
7	Dioxid de siliciu coloidal	5,5	1,83
Greutate comprimate neacoperite		300,0	100,00
Ingrediente de acoperire a peliculei			
8	Instacoat Universal	8	2,68
9	IPA	QS	Q.S
10	MDC	QS	Q.S
Greutate de acoperire a filmului		8,0	2,68
Greutate comprimate acoperite cu film		308,0	-

Exemplul 15

Nr. S.	Ingrediente	Greutate în mg	% W/W
Amestecare uscată			
1	Lactoferrină	100	33,33
2	Guanozină 5-monofosfat disodic (GMP)	10	3,33
3	Difosfat de guanozină nucleotidă (GDP)	10	3,33
4	Celuloză microcristalină 102	99	33,00
5	Crospovidonă	45	15,00
6	Croscarmeloză sodică	25	8,33
7	Stearat de magneziu	5,5	1,83
8	Dioxid de siliciu coloidal	5,5	1,83
Greutate comprimate neacoperite		300,0	100,00
Ingrediente de acoperire a peliculei			
9	Instacoat Universal	8	2,68
10	IPA	QS	Q.S
11	MDC	QS	Q.S
Greutate de acoperire a filmului		8,0	2,68
Greutate comprimate acoperite cu film		308,0	-

5

Exemplul 16

Nr. S.	Ingrediente	Greutate în mg	% W/W
Amestecare uscată			
1	Lactoferrină	100	25,00
2	Guanozină 5-monofosfat disodic (GMP)	10	2,50
3	Difosfat de guanozină nucleotidă (GDP)	10	2,50
4	Vitamina C	125	31,25
5	Celuloză microcristalină 102	74	18,50
6	Crospovidonă	45	11,25
7	Croscarmeloză sodică	25	6,25
8	Stearat de magneziu	5,5	1,38
9	Dioxid de siliciu coloidal	5,5	1,38
Greutate comprimate neacoperite		400,0	100,00
Ingrediente de acoperire a peliculei			
10	Instacoat Universal	12	3,00
11	IPA	QS	Q.S
12	MDC	QS	Q.S
Greutate de acoperire a filmului		12,0	3,0
Greutate comprimate acoperite cu film		412,0	-

Exemplul 17

Nr. S.	Ingrediente	Greutate în mg	% W/W
Amestecare uscată			
1	Lactoferrină	100	29,85
2	Guanozină 5-monofosfat disodic (GMP)	10	2,99
3	Vitamina C	125	37,31
4	Lactoză anhidră	49	14,63
5	Crospovidonă	25	7,46
6	Croscarmeloză sodică	15	4,48
7	Stearat de magneziu	5,5	1,64
8	Dioxid de siliciu coloidal	5,5	1,64
Greutate finală a capsulei		450,0	100

Exemplul 18

Nr. S.	Ingrediente	Greutate în mg	% W/W
Amestecare uscată			
1	Lactoferrină	100	42,55
2	Guanozină 5-monofosfat disodic (GMP)	10	4,26
3	Celuloză microcristalină 102	64	27,23
4	Crospovidonă	15	6,38
5	Glicolat de amidon sodic	35	14,89
6	Stearat de magneziu	5,5	2,34
7	Dioxid de siliciu coloidal	5,5	2,34
Greutate finală a capsulei		295,0	100

5 Exemplul 19

Nr. S.	Ingrediente	Greutate în mg	% W/W
Amestecare uscată			
1	Lactoferrină	100	30,77
2	Difosfat de guanozină nucleotidă (GDP)	100	30,77
3	Celuloză microcristalină 102	74	22,77
4	Crospovidonă	15	4,62
5	Croscarmeloză sodică	25	7,69
6	Stearat de magneziu	5,5	1,69
7	Dioxid de siliciu coloidal	5,5	1,69
Greutate finală a capsulei		400,0	100

Exemplul 20

Nr. S.	Ingrediente	Greutate în mg	% W/W
Amestecare uscată			
1	Lactoferrină	50	14,29
2	Guanozină 5-monofosfat disodic (GMP)	5	1,43
3	Eq. bisglicinat feros 30 mg fier elementar	150	42,86
4	Celuloză microcristalină pH 101	67,5	19,29
5	Crospovidonă	15	4,29
6	Croscarmeloză sodică	15	4,29
Soluție de liant			
7	PVP K-30	7,5	2,14
8	Alcool izopropilic	QS	QS
Lubrifiere			
9	Crospovidonă	15	4,29
10	Croscarmeloză sodică	15	4,29
11	Stearat de magneziu	5	1,43
12	Dioxid de siliciu coloidal	5	1,43
Greutate comprimat neacoperit		350,0	100,00

Sigiliu Agent de acoperire			
13	InstaMoistshield	7	2,00
14	Alcool izopropilic	QS	QS
15	Diclorură de metilenă	QS	QS
Agent de acoperire enterică			
16	Copolimer de metacrilat	14,7	8,00
17	Alginat de sodiu	7,88	
18	Glicerină	1,12	
19	Talc	4,3	
20	Apă purificată	QS	QS
Greutate de înveliș enteric		35,0	10,00
Greutate comprimate cu înveliș enteric		385	-

Exemplul 21

Nr. Sr.	Ingrediente	Greutate în mg	% W/W
Amestecare uscată			
1	Lactoferrină	50	14,29
2	Difosfat de guanozină nucleotidă (GDP)	10	2,86
3	Eq. pirofosfat feros. 30 mg fier elementar	130	37,14
4	Celuloză microcristalină pH 101	82,5	23,57
5	Crospovidonă	15	4,29
6	Croscarmeloză sodică	15	4,29
Soluție de liant			
7	HPMC 6 CPS	7,5	2,14
8	Alcool izopropilic	QS	QS
9	Apă purificată	QS	QS
Lubrifiere			
10	Crospovidonă	15	4,29
11	Croscarmeloză sodică	15	4,29
12	Stearat de magneziu	5	1,43
13	Dioxid de siliciu coloidal	5	1,43
Greutate comprimat neacoperit		350,0	100,0
Sigiliu Agent de acoperire			
14	InstaMoistshield	7	2,00
15	Alcool izopropilic	QS	QS
16	Diclorură de metilenă	QS	QS
Agent de acoperire enterică			
17	Shellac	14,7	8,00
18	Alginat de sodiu	7,88	
19	Glicerină	1,12	
20	Talc	4,3	
21	Alcool izopropilic	QS	QS
22	Diclorură de metilenă	QS	QS
Greutate de înveliș enteric		35,0	10,0
Greutate comprimate cu înveliș enteric		385,0	-

Exemplul 22

Nr. Sr.	Ingrediente	Greutate în mg	% W/W
Amestecare uscată			
1	Lactoferrină	50	12,50
2	Guanozină 5-monofosfat disodic (GMP)	5	1,25
3	Eq. bisglicinat feros 30 mg fier elementar	150	37,50
4	Celuloză microcristalină pH 101	115	28,75
5	Crospovidonă	15	3,75
6	Croscarmeloză sodică	15	3,75
Soluție de liant			

7	PVP K- 30	10	2,50
8	Acid folic	0,2	0,05
9	Alcool izopropilic	QS	QS
Lubrifiere			
10	Crospovidonă	15	3,75
11	Croscarmeloză sodică	15	3,75
12	Stearat de magneziu	4,8	1,20
13	Dioxid de siliciu coloidal	5	1,25
Greutate comprimat neacoperit		400,0	100,00
Sigiliu Agent de acoperire			
14	InstaMoistshield	8	2,00
15	Alcool izopropilic	QS	QS
16	Diclorură de metilenă	QS	QS
Agent de acoperire enterică			
17	Copolimer de metacrilat	17	8,00
18	Alginat de sodiu	9	
19	Glicerină	1,3	
20	Talc	4,9	
21	Apă purificată	QS	QS
Greutate de înveliș enteric		40,0	10,0
Greutate comprimate cu înveliș enteric		440,0	-

Exemplul 23

Nr. Sr.	Ingrediente	Greutate în mg	% W/W
Amestecare uscată			
1	Lactoferrină	50	12,50
2	Difosfat de guanozină nucleotidă (GTP)	10	2,50
3	Eq. pirofosfat feros 30 mg fier elementar	130	32,50
4	Celuloză microcristalină pH 101	127,5	31,88
5	Crospovidonă	15	3,75
6	Croscarmeloză sodică	15	3,75
Soluție de liant			
7	PVP K- 30	7,5	1,88
8	Vitamina B ₁₂	5	1,25
9	Alcool izopropilic	QS	QS
Lubrifiere			
10	Crospovidonă	15	3,75
11	Croscarmeloză sodică	15	3,75
12	Stearat de magneziu	5	1,25
13	Dioxid de siliciu coloidal	5	1,25
Greutate comprimat neacoperit		400,0	100,00
Sigiliu Agent de acoperire			
14	InstaMoistshield	8	2,00
15	Alcool izopropilic	QS	QS
16	Diclorură de metilenă	QS	QS
Agent de acoperire enterică			
17	Shellac	17	8,00
18	Alginat de sodiu	9	
19	Glicerină	1,1	
20	Talc	4,9	
21	Alcool izopropilic	QS	QS
22	Diclorură de metilenă	QS	QS
Greutate de înveliș enteric		40,0	10,0
Greutate comprimate cu înveliș enteric		440,0	-

Exemplul 24

Nr. Sr.	Ingrediente	Greutate în mg	% W/W
Amestecare uscată			
1	Lactoferrină	50	14,29
2	Guanozină 5-monofosfat disodic (GMP)	5	1,43
3	Eq. pirofosfat feros. 30 mg fier elementar	130	37,14
4	Vitamina C	20	5,71
5	Celuloză microcristalină pH 101	60	17,14
6	Crospovidonă	15	4,29
7	Croscarmeloză sodică	15	4,29
Soluție de liant			
8	PVP K- 30	15	4,29
9	Acid folic	0,2	0,06
10	Alcool izopropilic	QS	QS
Lubrifiere			
11	Crospovidonă	15	4,29
12	Croscarmeloză sodică	15	4,29
13	Stearat de magneziu	4,8	1,37
14	Dioxid de siliciu coloidal	5	1,43
Greutate comprimat neacoperit		350,0	100,0
Sigiliu Agent de acoperire			
15	InstaMoistshield	7	2,00
16	Alcool izopropilic	QS	QS
17	Diclorură de metilenă	QS	QS
Agent de acoperire enterică			
18	Copolimer de metacrilat	14,7	8,00
19	Alginat de sodiu	7,88	
20	Glicerină	1,12	
21	Talc	4,3	
22	Apă purificată	QS	QS
Nr. Sr.	Ingrediente	Greutate în mg	% W/W
Greutate de înveliș enteric		35,0	10,0
Greutate comprimate cu înveliș enteric		385,0	-

Exemplul 25

Nr. Sr.	Ingrediente	Greutate în mg	% W/W
Amestecare uscată			
1	Lactoferrină	50	14,29
2	Difosfat de guanozină nucleotidă (GDP)	10	2,86
3	Eq. bisglicinat feros 30 mg fier elementar	150	42,86
4	Vitamina A	2,5	0,71
5	Celuloză microcristalină pH 101	47,7	13,63
6	Crospovidonă	15	4,29
7	Croscarmeloză sodică	15	4,29
Soluție de liant			
8	PVP K- 30	15	4,29
9	Vitamina B 12	5	1,43
10	Alcool izopropilic	QS	QS
Lubrifiere			
11	Crospovidonă	15	4,29
12	Croscarmeloză sodică	15	4,29
13	Stearat de magneziu	4,8	1,37
14	Dioxid de siliciu coloidal	5	1,43
Greutate comprimat neacoperit		350,0	100,00
Sigiliu Agent de acoperire			
15	InstaMoistshield	7	2,00

16	Alcool izopropilic	QS	QS
17	Diclorură de metilenă	QS	QS
Agent de acoperire enterică			
18	Copolimer de metacrilat	14,7	8,00
19	Alginat de sodiu	7,88	
20	Glicerină	1,12	
21	Talc	4,3	
22	Apă purificată	QS	QS
Nr. Sr.	Ingrediente	Greutate în mg	% W/W
Greutate de înveliș enteric		35,0	10,0
Greutate comprimate cu înveliș enteric		385,0	-

Exemplul 26: Date de stabilitate și date de dizolvare a exemplului 1 la 40 °C, 75 % RH

Nr. Sr.	Durata studiului		Inițial	1 lună	3 luni	6 luni
	TEST	Specificație				
1.0	Descriere	Comprimate cu înveliș enteric de culoare roz deschis, de formă rotundă, biconvexă	În conformitate	În conformitate	În conformitate	În conformitate
2.0	Greutatea medie a comprimatelor	335 ± 5 %	337 mg	335,0 mg	330,9 mg	335,5 mg
3.0	Greutatea medie a 20 de comprimate	6,7 ± 5 %	6,72 gm	6,75 gm	6,70 gm	6,72 gm
4.0	Grosime	4,2 ± 0,2 mm	4,21 mm	4,15 mm	4,13 mm	4,19 mm
5.0	Test de dezintegrare	0,1 NHCl - Nu se dezintegrează timp de 2 ore; 6,8 pH Fosfat - se dezintegrează în 1 oră	În conformitate	În conformitate	În conformitate	În conformitate
6.0	Dizolvare					
6.1	% lactoferrină din proteine	NLT 75 % din mențiunea de pe etichetă	91,5 %	91,4 %	91,5 %	92,5 %
6.2	Disodiu GMP	NLT 75 % din mențiunea de pe etichetă	92,4 %	93,4 %	92,4 %	90,5 %
7.0	Test					
7.1	% lactoferrină din proteine	Între 90,0 % și 110,0 % din LC	100,1 %	100,2 %	99,9 %	100,2 %
7.2	Disodiu GMP	Între 90,0 % și 110,0 % din LC	101,2 %	101,5 %	98,6 %	99,9 %

Exemplul 27: Date de stabilitate si date de dizolvare ale exemplului 4 la 40 °C, 75 % RH

Nr. Sr.	Durata studiului		Inițial	1 lună	3 luni	6 luni
	TEST	Specificație				
1.0	Descriere	Comprimate cu înveliș enteric, de culoare roz deschis, de formă rotundă, biconvexă	În conformitate	În conformitate	În conformitate	În conformitate
2.0	Greutatea medie a comprimatelor	$235 \pm 5 \%$	237,0 mg	238,1 mg	236,5 mg	237,4 mg
3.0	Greutatea medie a 20 de comprimate	$4,7 \pm 5 \%$	4,74 gm	4,78 gm	4,7 gm	4,71 gm
4.0	Grosime	$4,7 \pm 0,2 \text{ mm}$	4,71 mm	4,69 mm	4,74 mm	4,70 mm
5.0	Test de dezintegrare	0,1 N HCl - Nu se dezintegrează timp de 2 ore; 6,8 pH Fosfat - se dezintegrează în 1 oră	În conformitate	În conformitate	În conformitate	În conformitate
6.0	Dizolvare					

6.1	% lactoferrină din proteine	NLT 75 % din mențiunea de pe etichetă	91,7 %	89,1 %	92,1 %	89,5 %
6.2	GDP	NLT 75 % din mențiunea de pe etichetă	90,0 %	88,2 %	94,1 %	93,9 %
7.0	Test					
7.1	% lactoferrină din proteine	Între 90,0 % și 110,0 % din LC	101,9 %	102,7 %	100,3 %	102,1 %
Nr. Sr.	Durata studiului		Inițial	1 lună	3 luni	6 luni
	TEST	Specificație				
7.2	GDP	Între 90,0 % și 110,0 % din LC	99,7 %	103,5 %	99,2 %	103,5 %

Exemplul 28: Date de stabilitate și date de dizolvare ale exemplului 5 la 40 °C, 75 % RH

Nr. Sr.	Durata studiului		Inițial	1 lună	3 luni	6 luni
	TEST	Specificație				
1.0	Descriere	Comprimat cu înveliș enteric de culoare roz deschis, de formă rotundă, biconvexă	În conformitate	În conformitate	În conformitate	În conformitate
2.0	Greutatea medie a comprimatelor	255 ± 5 %	254,8 mg	255,3 mg	256,5 mg	255,1 mg
3.0	Greutatea medie a 20 de comprimate	$5,1 \pm 5$ %	5,1 gm	5,3 gm	4,9 gm	5,4 gm
4.0	Grosime	$4,1 \pm 0,2$ mm	4,14 mm	4,10 mm	4,0 mm	4,11 mm
5.0	Test de dezintegrare	0,1 N HCl - Nu se dezintegrează timp de 2 ore; 6,8 pH Fosfat - se dezintegrează în 1 oră	În conformitate	În conformitate	În conformitate	În conformitate
6.0	Dizolvare					
6.1	% lactoferrină din proteine	NLT 75 % din mențiunea de pe etichetă	94,2 %	90,7 %	91,2 %	88,6 %
6.2	GTP	NLT 75 % din mențiunea de pe etichetă	92,1 %	89,1 %	93,4 %	94,3 %
7.0	Test					
7.1	% lactoferrină din proteine	Între 90,0 % și 110,0 % din LC	102,8 %	101,9 %	100,1 %	102,1 %
7.2	GTP	Între 90,0 % și 110,0 % din LC	99,9 %	102,9 %	103,4 %	99,7 %

Exemplul 29: Date de stabilitate și date de dizolvare ale exemplului 7 la 40 °C, 75 % RH

Nr. Sr.	Durata studiului		Inițial	1 lună	3 luni	6 luni
	TEST	Specificație				
1.0	Descriere	Comprimat cu înveliș enteric de culoare roz deschis, de formă rotundă, biconvexă	În conformitate	În conformitate	În conformitate cu	În conformitate
2.0	Greutatea medie a comprimatelor	445 ± 5 %	445,3 mg	449,7 mg	450,0 mg	444,4 mg
3.0	Greutatea medie a 20 de comprimate	$8,84 \pm 5$ %	8,88 gm	8,80 gm	8,86 gm	8,84 gm
4.0	Grosime	$5,2 \pm 0,2$ mm	5,26 mm	5,19 mm	5,27 mm	5,23 mm
5.0	Test de dezintegrare	0,1 N HCl - Nu se dezintegrează timp de 2 ore; 6,8 pH Fosfat - se dezintegrează în 1 oră	În conformitate	În conformitate	În conformitate	În conformitate

6.0	Dizolvare					
6.1	% lactoferrină din proteine	NLT 75 % din mențiunea de pe etichetă	88,2 %	91,2 %	92,1 %	91,1 %
6.2	Disodiu GMP	NLT 75 % din mențiunea de pe etichetă	93,4 %	94,8 %	91,4 %	93,6 %
6.3	GDP	NLT 75 % din mențiunea de pe etichetă	87,1 %	89,1 %	92,8 %	98,9 %
6.4	GTP	NLT 75 % din mențiunea de pe etichetă	91,4 %	93,6 %	98,9 %	99,6 %
7.0	Test					
7.1	% lactoferrină din proteine	Între 90,0 % și 110,0 % din LC	101,2 %	99,7 %	101,2 %	99,5 %
7.2	Disodiu GMP	Între 90,0 % și 110,0 % din LC	97,2 %	91,2 %	97,1 %	99,1 %
7.3	GDP	Între 90,0 % și 110,0 % din LC	93,4 %	94,8 %	98,2 %	91,2 %
7.4	GTP	Între 90,0 % și 110,0 % din LC	97,1 %	99,1 %	93,4 %	98,8 %

Exemplul 30: Date de stabilitate și date de dizolvare ale exemplului 9 la 40 °C, 75 % RH

Nr. Sr.	Durata studiului		Inițial	1 lună	3 luni	6 luni
	TEST	Specificație				
1.0	Descriere	Comprimat cu înveliș enteric de culoare roz deschis, de formă rotundă, biconvexă	În conformitate	În conformitate	În conformitate	În conformitate
2.0	Greutatea medie a comprimatelor	870 ± 5 %	875,3 mg	871,0 mg	869,5 mg	870,5 mg
3.0	Greutatea medie a 20 de comprimate	$17,4 \pm 5$ %	17,45 gm	17,5 gm	17,11 gm	17,09 gm
4.0	Grosime	$10,5 \pm 0,2$ mm	10,6 mm	10,55 mm	10,4 mm	10,5 mm
5.0	Test de dezintegrare	0,1 N HCl - Nu se dezintegrează timp de 2 ore; Fosfat cu pH 6,8 - se dezintegrează într-o oră	În conformitate	În conformitate	În conformitate	În conformitate
6.0	Dizolvare					
6.1	% lactoferrină din proteine	NLT 75 % din mențiunea de pe etichetă	89,5 %	89,8 %	90,1 %	92,6 %
6.2	Disodiu GMP	NLT 75 % din mențiunea de pe etichetă	87,1 %	88,0 %	85,3 %	86,5 %
6.3	Vitamina C	NLT 75 % din mențiunea de pe etichetă	88,0 %	85,3 %	86,5 %	88,0 %
7.0	Test					
7.1	% lactoferrină din proteine	Între 90,0 % și 110,0 % din LC	100,7 %	102,7 %	100,0 %	100,5 %
7.2	Disodiu GMP	Între 90,0 % și 110,0 % din LC	101,9 %	100,2 %	99,9 %	99,8 %
7.3	Vitamina C	NLT 90,0 % din mențiunea de pe etichetă	101,0 %	98,7 %	99,2 %	99,7 %

Exemplul 31: Date de stabilitate și date de dizolvare ale exemplului 14 la 40 °C, 75 % RH

Nr. Sr.	Durata studiului		Inițial	1 lună	3 luni	6 luni
	TEST	Specificație				
1.0	Descriere	Comprimat filmat cu film biconvex de culoare roz deschis, de formă rotundă,	În conformitate	În conformitate	În conformitate	În conformitate

		biconvexă				
2.0	Greutatea medie a comprimatelor	308 ± 5 %	310,0 mg	311,0 mg	315,5 mg	308,5 mg
3.0	Greutatea medie a 20 de comprimate	6,16 ± 5 %	6,17 gm	6,17 gm	6,15 gm	6,10 gm
4.0	Grosime	4,2 ± 0,2 mm	4,15 mm	4,18 mm	4,12 mm	4,18 mm
5.0	Test de dezintegrare	Ar trebui să se dezintegreze în 30 de minute	În conformitate	În conformitate	În conformitate	În conformitate
6.0	Dizolvare					
6.1	% lactoferrină din proteine	NLT 75 % din mențiunea de pe etichetă	90,2 %	89,8 %	91,3 %	92,3 %
6.2	Disodiu GMP	NLT 75 % din mențiunea de pe etichetă	89,5 %	90,2 %	90,5 %	91,2 %
7.0	Test					
7.1	% lactoferrină din proteine	Între 90,0 % și 110,0 % din LC	102,6 %	103,1 %	103,2 %	101,2 %
7.2	Disodiu GMP	Între 90,0 % și 110,0 % din LC	104,8 %	98,0 %	97,6 %	97,6 %

Exemplul 32: Date de stabilitate și date de dizolvare ale exemplului 17 la 40 °C, 75 % RH

Nr. Sr.	Durata studiului		Inițial	1 lună	3 luni	6 luni
	TEST	Specificație				
1.0	Descriere	Pulbere granulară de culoare roz deschis umplută în capsule cu capac roșu și corp roșu	În conformitate	În conformitate	În conformitate	În conformitate
2.0	Greutatea medie a capsulelor	450 ± 5 %	450,3 mg	449,9 mg	452,0 mg	451,5 mg
3.0	Greutatea medie a 20 de capsule	9,0 ± 5 %	9,0 gm	8,9 gm	9,2 gm	9,1 gm
4.0	Lungimea de închidere	23,4 ± 0,5 mm	23,4 mm	23,1 mm	23,4 mm	23,7 mm
5.0	Test de dezintegrare	NMT 30 minute	În conformitate	În conformitate	În conformitate	În conformitate
6.0	Dizolvare					
6.1	% lactoferrină din proteine	NLT 75 % din mențiunea de pe etichetă	91,4 %	93,6 %	93,4 %	94,8 %
6.2	Disodiu GMP	NLT 75 % din mențiunea de pe etichetă	87,1 %	89,1 %	88,2 %	91,2 %
6.3	Vitamina C	NLT 75 % din mențiunea de pe etichetă	93,7 %	94,5 %	93,9 %	89,9 %
7.0	Test					
7.1	% lactoferrină din proteine	Între 90,0 % și 110,0 % din LC	100,6 %	100,1 %	102,8 %	98,9 %
7.2	Disodiu GMP	Între 90,0 % și 110,0 % din LC	101,2 %	99,5 %	101,2 %	99,7 %
7.3	Vitamina C	Între 90,0 % și 110,0 % din LC	100,3 %	98,9 %	102,1 %	102,4 %

Exemplul 33: Date de stabilitate și date de dizolvare a exemplului 20 la 40 °C, 75 % RH

Nr. Sr.	Durata studiului		Inițial	1 lună	3 luni	6 luni
	TEST	Specificație				
1.0	Descriere	Comprimate cu înveliș enteric de culoare albă sau	În conformitate	În conformitate	În conformitate	În conformitate

		aproape albă, de formă rotundă, biconvexă				
2.0	Greutatea medie a comprimatelor	385 ± 5 %	386,5 mg	385,8 mg	384,6 mg	390,3 mg
3.0	Greutatea medie a 20 de comprimate	7,7 ± 5 %	7,72 gm	7,75 gm	7,70 gm	7,73 gm
4.0	Grosime	4,7 ± 0,2 mm	4,72 mm	4,75 mm	4,73 mm	4,75 mm
5.0	Test de dezintegrare	0,2 N HCl - Nu se dezintegrează timp de 2 ore; 6,8 pH Fosfat dezintegrează în 1 oră	În conformitate	În conformitate	În conformitate	În conformitate
6.0	Dizolvare					
6.1	% lactoferrină din proteine	NLT 75 % din mențiunea de pe etichetă	91,7 %	92,1 %	93,8 %	94,2 %
6.2	Disodiu GMP	NLT 75 % din mențiunea de pe etichetă	95,3 %	91,8 %	91,8 %	92,3 %
6.3	Bisglicinat feros echivalent cu fierul elementar 30,0 mg	NLT 75 % din mențiunea de pe etichetă	91,5 %	92,6 %	93,1 %	91,5 %
7.0	Test					
7.1	% lactoferrină din proteine	Între 90,0 % și 110,0 % din LC	99,5 %	100,2 %	99,9 %	101,2 %
7.2	Disodiu GMP	Între 90,0 % și 110,0 % din LC	100,2 %	99,5 %	100,1 %	100,9 %
7.3	Bisglicinat feros echivalent cu fierul elementar 30,0 mg	Între 90,0 % și 110,0 % din LC	99,9 %	100,1 %	99,5 %	98,4 %

Exemplul 34: Date de stabilitate și date de dizolvare ale exemplului 22 la 40 °C, 75 % RH

Nr. Sr.	Durata studiului		Inițial	1 lună	3 luni	6 luni
	TEST	Specificație				
1.0	Descriere	Comprimate cu înveliș enteric de culoare albă sau aproape albă, de formă rotundă, biconvexă	În conformitate	În conformitate	În conformitate	În conformitate
2.0	Greutatea medie a comprimatelor	440 ± 5 %	440,5 mg	441,8 mg	440,3 mg	442,1 mg
3.0	Greutatea medie a 20 de comprimate	8,8 ± 5 %	8,82 gm	8,83 gm	8,81 gm	8,85 gm
4.0	Grosime	5,4 ± 0,2 mm	5,45 mm	5,35 mm	5,42 mm	5,47 mm
5.0	Test de dezintegrare	0,1 N HCl - Nu se dezintegrează timp de 2 ore; Fosfat cu pH 6,8 - se dezintegrează într-o oră	În conformitate	În conformitate	În conformitate	În conformitate
6.0	Dizolvare					
6.1	% lactoferrină din proteine	NLT 75 % din mențiunea de pe etichetă	90,1 %	91,2 %	90,5 %	91,4 %
6.2	Disodiu GMP	NLT 75 % din mențiunea de pe etichetă	91,2 %	90,3 %	92,1 %	90,8 %
6.3	Bisglicinat feros echivalent cu fierul elementar 30,0 mg	NLT 75 % din mențiunea de pe etichetă	92,2 %	92,9 %	92,1 %	91,5 %
6.4	Acid folic	NLT 75 % din mențiunea de	89,3 %	90,1 %	90,3 %	89,9 %

		pe etichetă				
7.0	Test					
7.1	% lactoferrină din proteine	Între 90,0 % și 110,0 % din LC	100,5 %	99,4 %	99,5 %	100,2 %
7.2	Disodiu GMP	Între 90,0 % și 110,0 % din LC	100,2 %	99,5 %	100,1 %	101,9 %
7.3	Bisglicinat feros echivalent cu fierul elementar 30,0 mg	Între 90,0 % și 110,0 % din LC	100,1 %	99,9 %	100,9 %	100,4 %
7.4	Acid folic	Nu mai puțin de 90,0 % din LC	99,9 %	99,8 %	100,6 %	101,2 %

Exemplul 35: Date de stabilitate și date de dizolvare ale exemplului 25 la 40 °C, 75 % RH

Nr. Sr.	Durata studiului		Inițial	1 lună	3 luni	6 luni
	TEST	Specificație				
1.0	Descriere	Comprimate cu înveliș enteric de culoare galbenă, de formă rotundă, biconvexă, cu înveliș enteric	În conformitate	În conformitate	În conformitate	În conformitate
2.0	Greutatea medie a comprimatelor	385 ± 5 %	390 mg	388 mg	384 mg	386 mg
3.0	Greutatea medie a 20 de comprimate	7,7 ± 5 %	7,72 gm	7,79 gm	7,68 gm	7,72 gm
4.0	Grosime	4,7 ± 0,2 mm	4,72 mm	4,74 mm	4,76 mm	4,75 mm
5.0	Test de dezintegrare	0,1 N HCl - Nu se dezintegrează timp de 2 ore; Fosfat cu pH 6,8 - se dezintegrează într-o oră	În conformitate	În conformitate	În conformitate	În conformitate
6.0	Dizolvare					
6.1	% lactoferrină din proteine	NLT 75 % din mențiunea de pe etichetă	90,1 %	90,3 %	91,1 %	90,3 %
6.2	Disodiu GMP	NLT 75 % din mențiunea de pe etichetă	90,9 %	92,1 %	91,9 %	92,1 %
6.3	Bisglicinat feros echivalent cu fierul elementar 30,0 mg	NLT 75 % din mențiunea de pe etichetă	92,5 %	92,6 %	90,8 %	95,1 %
6.4	Acid folic	NLT 75 % din mențiunea de pe etichetă	91,3 %	92,5 %	92,9 %	91,4 %
6.5	Vitamina C	NLT 75 % din mențiunea de pe etichetă	90,5 %	89,5 %	91,5 %	92,1 %
7.0	Test					
7.1	% lactoferrină din proteine	Între 90,0 % și 110,0 % din LC	100,5 %	99,4 %	99,5 %	100,2 %
7.2	Disodiu GMP	Între 90,0 % și 110,0 % din LC	100,2 %	99,5 %	100,1 %	101,9 %
7.3	Bisglicinat feros echivalent cu fierul elementar 30,0 mg	Între 90,0 % și 110,0 % din LC	100,1 %	99,9 %	100,9 %	100,4 %
7.4	Acid folic	Nu mai puțin de 90,0 % din LC	99,9 %	99,8 %	100,6 %	101,2 %
7.5	Vitamina C	Nu mai puțin de 90,0 % din LC	101,0 %	98,7 %	99,2 %	99,7 %

Exemplul 36: Studiu pe animale

Examinarea compoziției farmaceutice/formulei care cuprinde o combinație de lactoferină + guanozină nucleotidă sau o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acesteia, cu sau fără ingrediente opționale, împotriva anemiei induse de dieta cu deficit de fier (IDD) la șobolani. Pentru acest studiu au fost evaluați diferiți parametri, cum ar fi nivelul Hb, nivelul hematocritului, nivelul fierului seric, nivelul feroportinei, nivelul feritinei serice, nivelul hepcidinei și nivelul IL-6. Următoarele studii au fost efectuate luând ca referință 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, după cum este disponibil.

72 de șobolani Wistar masculi (*RatRattus*) (6 per grup) au fost ținuti în adăpostul pentru animale într-o atmosferă de lumină/întineric bazată pe un ciclu de 12 ore, cu o temperatură și o umiditate relativă cuprinse între 22 ± 3 °C și, respectiv, 30 – 70 %. Pentru a menține condițiile adecvate, temperatura și umiditatea relativă au fost măsurate de trei ori pe zi. Toate animalele au fost aclimatizate pentru o perioadă minimă de cinci zile. Animalele au fost menținute în instalația de testare timp de cel puțin 30 de minute o dată în timpul perioadei de aclimatizare pentru a reduce stresul. Animalele au fost cântărite în ziua primirii și au fost observate zilnic pentru a se constata eventualele anomalii. De asemenea, s-au ținut evidențe detaliate ale aclimatizării. Șobolanii au fost adăpostiți câte 6 în fiecare cușcă, în cuști de polipropilenă curate și sterilizate. Pe toată durata experimentului, animalele au primit hrană standard certificată pentru șobolani sub formă de pelete (fabricată de Keval sales corporation, Vadodara) și apă potabilă tratată prin osmoză inversă *ad libitum*. S-au păstrat, de asemenea, rapoarte de analiză pentru încărcătura microbiană și contaminanții din hrană și apă, precum și conținutul de nutrienți din hrană.

Pentru a evalua activitatea împotriva anemiei induse de IDD, au fost selectați șaptezeci și doi (72) de șobolani și împărțiți în douăsprezece grupuri. Pentru o analiză comparativă, grupurile au fost împărțite în grupuri de control normal (Grupul 1), de control al bolii (Grupul 2), grupuri de tratament cu componente individuale (Grupul 3, Grupul 4, Grupul 5, Grupul 6 și Grupul 7 ca Lactoferrină, Monofosfat disodic de guanozină (GMP), Difosfat de guanozină (GDP), Trifosfat de guanozină (GTP) și, respectiv, Vitamina C), compoziția/formula de testare a prezentei invenții (grupa 8 ca o combinație de lactoferină + GMP disodic, grupa 9 ca o combinație de lactoferină + GDP, grupa 10 ca o combinație de lactoferină + GTP, grupa 11 ca o combinație de lactoferină + GMP disodic + vitamina C) și medicamentul standard de referință (grupa 12). Tabelul 1 oferă detalii despre diferitele grupuri și tratamente efectuate în cadrul studiului, în care grupurile nr. G3 - G12 sunt grupurile de tratament.

Tabelul 1

Nr. S.	Grup	Nr. de animale (masculi)	Concentrația dozei (mg/kg, p.o.)
1	G1	6	Control normal
2	G2	6	Controlul bolii
3	G3	6	Lactoferrină (20 mg/kg)
4	G4	6	Monofosfat de disodiu de guanozină (2 mg/kg)
5	G5	6	Difosfat de guanozină (2 mg/kg)
6	G6	6	Trifosfat de guanozină (2 mg/kg)
7	G7	6	Vitamina C (103 mg/kg)
8	G8	6	Combinație de lactoferrină (20 mg/kg) + GMP disodic (2 mg/kg) (Ex 1)
9	G9	6	Combinație de lactoferrină (20 mg/kg) + GDP (2 mg/kg) (Ex 4)
10	G10	6	Combinație de lactoferrină (20 mg/kg) + GTP (2 mg/kg) (Ex 5)
11	G11	6	Combinație de lactoferrină (20 mg/kg) + GMP disodic (2 mg/kg) + vitamina C (103 mg/kg) (Ex 9)
12	G12	6	FeSO ₄ (53 mg/kg)

Protocol de tratament:

Pentru inducerea modelului de anemie indusă de dieta cu deficit de fier:

Grupul nr. 2 până la 12 animale luate în considerare li s-a administrat IDD (3 mg Fe/Kg de dietă) pentru o perioadă de 3 săptămâni, în timp ce grupul 1 de animale a primit o dietă normală sub formă de pelete (35 mg Fe/Kg de dietă).

După 3 săptămâni de intervenție dietetică respectivă, s-a determinat nivelul de hemoglobină la fiecare animal. Având în vedere creșterea scăzută a nivelului de hemoglobină, a nivelului de% hematocrit (HCT%) și a nivelului de fier seric, s-a continuat intervenția dietetică timp de încă două (2) săptămâni.

După 5 săptămâni (35 de zile) de intervenție dietetică respectivă, s-a analizat din nou nivelul hemoglobinei, nivelul % HCT și nivelul de fier seric și apoi s-a început tratamentul medicamentos respectiv

cu administrarea continuă de diete cu deficit de fier în toate grupurile, așa cum se menționează mai sus în tabelul 1.

După 9 săptămâni de tratament medicamentos respectiv (total după 14 săptămâni de la începutul studiului - 98 de zile), au fost măsurati diverși parametri biochimici pentru a evalua efectul terapiei individuale și combinate respective asupra modelului de anemie cu deficit de fier (G3 - G12).

Observații:

A. Observații clinice (zilnic)

B. Mortalitatea (zilnic)

C. Greutatea corporală (Inițial și apoi săptămânal până la sfârșitul studiului)

D. După 3 și 5 săptămâni de supliment alimentar cu deficit de fier

(i) Parametrii hematologici (număr de hematii, nivel Hb, % hematocrit, MCV, MCH și MCHC).

(ii) Nivelul de fier seric.

E. La sfârșitul celor 14 săptămâni de studiu

(i) Parametrii hematologici (număr de hematii, nivel Hb, % hematocrit, MCV, MCH și MCHC).

(ii) Parametrii biochimici (nivelul de fier seric, nivelul de feroportină, nivelul de feritină serică, nivelul de hepcidină, nivelul de IL-6).

Analiză statistică: A fost efectuată ANOVA cu o singură cale urmată de testul Tuckey, iar valoarea $p < 0,05$ este considerată semnificativă din punct de vedere statistic.

Rezultat:

Efectul asupra greutății corporale: Nu au fost observate modificări semnificative în greutatea corporală a animalelor din grupul de animale tratate și din grupul de control al bolii în comparație cu grupul de control normal în timpul perioadei de studiu.

Observații pe lângă cuscă: Nu au fost observate modificări semnificative la grupul de animale din grupul de control normal și din grupul de animale tratate în comparație cu grupul de control al bolii în timpul perioadei de studiu.

Mortalitate: La 21 de zile a fost observată o singură mortalitate în grupul 2; în ziua 35 - o mortalitate a fost constatată în grupul 2, o mortalitate a fost constatată în grupul 6 și două mortalități au fost constatate în grupul 12.

Hematologie: (După 3 săptămâni și 5 săptămâni de intervenție alimentară și după 9 săptămâni de tratament)

După 3 și 5 săptămâni: Nu au fost observate modificări semnificative ale parametrilor hematologici, cum ar fi (numărul de hematii, MCV, MCH și MCHC în grupul de control al bolii (G2) și în grupul de animale tratate (G3-G12) în comparație cu grupul de control normal după administrarea unei diete cu deficit de fier timp de 3 și, respectiv, 5 săptămâni.

Cu toate acestea, a fost observată o reducere semnificativă a nivelului de Hb și a % Hematocrit la controlul bolii (G2) și în grupurile de animale tratate (G3-G12) în comparație cu grupul de control normal după administrarea unei diete cu deficit de fier timp de 5 săptămâni. În timp ce modificarea semnificativă a parametrilor menționați nu a fost observată după administrarea dietei cu deficit de fier timp de 3 săptămâni.

După 9 săptămâni de tratament: Nivelul Hb și nivelul % de hematocrit au crescut în toate grupurile de animale tratate (G3-G12) în comparație cu grupul de control al bolii (G2) după un tratament de 9 săptămâni. Mai important, s-a observat o creștere semnificativă a nivelului de Hb și a nivelului de hematocrit % la G8-G11 (Combinație de lactoferină) și G12 în comparație cu grupul de control al bolii (G2). (A se vedea tabelul 2 și fig. 1-2)

Nu s-a observat nicio modificare semnificativă a altor parametri hematologici, cum ar fi (numărul de hematii, MCV, MCH și MCHC în toate grupurile de animale tratate (G3-G12) în comparație cu grupul de control al bolii (G2) după un tratament de 9 săptămâni.

Biochimie serică:

Nivelul de fier seric

După 3 și 5 săptămâni: A fost observată o reducere semnificativă a nivelului de fier seric la grupul de control al bolii (G2) și la grupurile tratate (G3-G12) în comparație cu grupul de control normal după administrarea unei diete cu deficit de fier timp de 5 săptămâni. În timp ce nu s-a observat nicio modificare semnificativă a parametrului menționat după administrarea dietei cu deficit de fier timp de 3 săptămâni.

După 9 săptămâni de tratament: Nivelul de fier seric a crescut la toate grupurile de animale tratate (G3-G12) în comparație cu grupul de control al bolii (G2) după un tratament de 9 săptămâni. Mai important, a existat o creștere semnificativă a nivelului de fier seric în cazul G8-G11 (Combinație de lactoferină) și G12 (FeSO_4) în comparație cu grupul de control al bolii (G2). (A se vedea tabelul 2 și fig. 3)

Tabelul 2 - Modificări ale hemoglobinei, hematocritului și ale nivelului de fier seric

G. Nr.	ID grup	Hemoglobină			Hematocrit			Fierul seric		
		Înainte de tratament (mg/dl)	Post-tratament (mg/dl)	% Schimbare în comparație cu controlul bolii	Pre-tratament (%)	Post-tratament (%)	% Schimbare în comparație cu controlul bolii	Pre-tratament (ppm)	Post-tratament (ppm)	% Schimbare în comparație cu controlul bolii
		Ziua 35	Ziua 98	Ziua 98	Ziua 35	Ziua 98	Ziua 98	Ziua 35	Ziua 98	Ziua 98
G1	Normal	14,22	15,51	-	43,19	46,87	-	9,37	10,03	-
G2	Boală	8,44	6,52	-	34,30	25,71	-	2,98	2,67	-
G3	Lactoferrină	8,80	10,35	58,8	35,33	40,17	56,3	3,08	5,31	99,1
G4	Disodiu 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	Vit C	8,28	9,22	41,5	35,64	37,24	44,9	2,76	3,54	32,7
G8	Lactoferrină + GMP disodic	8,36	12,52	92,1	34,84	45,09	75,4	2,67	8,50	218,9
G9	Lactoferrină + GDP	8,40	12,08	85,3	35,98	44,29	72,3	2,73	8,20	207,8
G10	Lactoferrină + GTP	8,36	12,04	84,7	35,48	44,62	73,6	2,83	8,27	210,2
G11	Lactoferrină + GMP disodic + Vit C	8,74	14,89	128,5	35,98	46,04	79,1	3,38	9,26	247,5
G12	FeSO ₄	8,71	15,25	134,0	35,10	47,22	83,7	2,43	9,84	269,2

Parametrii biochimici serici

După 9 săptămâni de tratament, au fost testați diverși parametri biochimici serici, cum ar fi nivelul de hepcidină, nivelul de feroportină, nivelul de feritină serică și nivelul de IL-6, iar rezultatul obținut este discutat mai jos:

Nivelul de feroportină

Nivelul de feroportină a fost scăzut în cazul grupului de control al bolii (G2) în comparație cu grupul de control normal (G1).

S-a înregistrat o creștere a nivelului de feroportină în cazul tuturor grupurilor de animale tratate (G3-G12) în comparație cu grupul de control al bolii (G2) după un tratament de 9 săptămâni. Mai important, a existat o creștere semnificativă a nivelului de feroportină în cazul G8-G11 (combinație de lactoferrină) în comparație cu grupul de control al bolii (G2). Cu toate acestea, nu s-a observat nicio modificare semnificativă a nivelului de Feroportină în cazul G12 (FeSO₄) în comparație cu grupul de control al bolii (G2). (A se vedea tabelul 3 și fig. 4)

Nivelul seric de feritină, hepcidină și IL-6

Nivelul de hepcidină și IL-6 a crescut semnificativ în cazul grupului de control al bolii (G2) în comparație cu grupul de control normal (G1), în timp ce s-a observat că valoarea feritinei a crescut marginal. S-a observat o reducere a nivelului de feritină serică, hepcidină și IL-6 în cazul tuturor grupurilor de animale tratate (G3-G12) în comparație cu grupul de control al bolii (G2) după 9 săptămâni de tratament. Mai important, s-a înregistrat o reducere semnificativă a nivelului de feritină serică, a nivelului de hepcidină și a nivelului de IL-6 în cazul grupului G8-G11 (combinație de lactoferrină) în comparație cu grupul de control al bolii (G2). Cu toate acestea, nu s-a observat nicio modificare semnificativă a nivelului Feritinei serice, Hepcidinei și IL-6 în cazul G12 (FeSO₄) în comparație cu grupul de control al bolii (G2). (A se vedea tabelul 3 și fig. 5-7)

Tabelul 3 - Modificări ale nivelului de Ferroportină, Feritină, Hepcidină și IL-6

G. Nr.	ID grup	Ferroportină		Feritină		Hepcidină		IL-6	
		Post-tratament (ng/ml)	% Schimbare în comparație cu controlul bolii	Post-tratament (ng/ml)	% Schimbare în comparație cu controlul bolii	Post-tratament (ng/ml)	% Schimbare în comparație cu controlul bolii	Post-tratament (pg/ml)	% Schimbare în comparație cu controlul bolii
		Ziua 98	Ziua 98	Ziua 98	Ziua 98	Ziua 98	Ziua 98	Ziua 98	Ziua 98
G1	Normal	6,2	-	716	-	2223	-	30,9	-
G2	Boală	2,7	-	740	-	4400	-	62,4	-
G3	Lactoferrină	3,6	31,4	680	-8,1	3830	-13,0	57,2	-8,2
G4	Disodiu 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	Vit C	3,1	12,9	689	-6,9	4267	-3,0	63,4	1,6
G8	Lactoferrină + GMP disodic	5,5	104,4	434	-41,4	2991	-32,0	37,1	-40,6
G9	Lactoferrină + GDP	5,0	85,3	482	-34,9	3084	-29,9	38,1	-38,9
G10	Lactoferrină + GTP	5,1	88,6	498	-32,7	3052	-30,6	38,0	-39,0
G11	Lactoferrină + GMP disodic + Vit C	6,1	123,9	410	-44,6	2668	-39,4	36,4	-41,7
G12	FeSO ₄	3,0	12,5	720	-2,7	4260	-3,2	60,4	-3,2

Interpretare și inferență:

- 5 Modificările patologice care duc la anemia bolilor cronice (ACD) sunt mediate de mai mulți factori interrelaționați, inclusiv interleukina-6 (IL-6), hepcidina și hipoferremia la Om. Pe măsură ce inflamația crește producția de interleukină-6 și, în consecință, creșterea hepcidinei blochează eliberarea de fier de către macrofage, precum și absorbția intestinală a fierului. Pentru a reproduce condițiile de anemie la animalele de laborator, astfel încât să semene cu starea patologică a anemiei la om, modelul

- 10 IDD este modelul acceptat. În studiul de față, anemia a fost indusă prin administrarea de IDD (3 mg Fe/Kg de hrană) la grupul nr. 2 la 12 animale pentru o perioadă de 5 săptămâni, continuată până la 14 săptămâni. Doar grupul de control normal (G1) a primit o dietă normală de pelete (35 mg Fe / Kg de dietă).

- 15 După 5 săptămâni de administrare a IDD la șobolani, s-a observat o scădere semnificativă a nivelului de Hb, % HCT și a fierului seric în cazul grupului de control al bolii și al tuturor grupurilor de tratament (de la G2 la G12) în comparație cu grupul de control normal (G1). Acest lucru indică faptul că modelul de boală a indus cu succes starea de anemie la toate animalele.

- 20 După 9 săptămâni de tratament cu medicamentul respectiv (în total, după 14 săptămâni de la începutul studiului), au fost măsurați diverși parametri hematologici (număr de hematii, nivel de Hb, hematocrit %, MCV, MCH și MCHC) și parametrii biochimici (nivel de fier seric, nivel de ferroportină, nivel de feritină serică, nivel de hepcidină, nivel de IL-6) pentru a evalua efectul terapiei individuale și combinate respective asupra modelului de anemie cu deficit de fier.

Parametrii hematologici

- 25 Nivelul Hb și nivelul % de hematocrit au crescut în toate grupurile de animale tratate (G3-G12) în comparație cu grupul de control al bolii (G2) după un tratament de 9 săptămâni. Mai important, trebuie avut în vedere faptul că a existat o creștere semnificativă ($p < 0,001$) a nivelului de Hb și a procentului de hematocrit la G8-G11 (combinație de lactoferină) și G12 în comparație cu grupul de control al bolii (G2).

- 30 Nu s-a observat nicio modificare semnificativă a altor parametri hematologici, cum ar fi numărul de hematii, MCV, MCH și MCHC la toate grupele de animale tratate (G3-G12) în comparație cu grupul de control al bolii (G2) după un tratament de 9 săptămâni.

Parametri biochimici

Nivelul de fier seric a crescut la toate grupurile de animale tratate (G3-G12) în comparație cu grupul de control al bolii (G2) după un tratament de 9 săptămâni. Mai important, trebuie luat în considerare faptul că a

existat o creștere semnificativă ($p < 0,001$) a nivelului de fier seric în cazul G8-G11 (combinație de lactoferrină) și G12 (FeSO_4) în comparație cu grupul de control al bolii (G2).

S-a înregistrat o creștere a nivelului de ferroportină în cazul tuturor grupurilor de animale tratate (G3-G12) în comparație cu grupul de control al bolii (G2) după un tratament de 9 săptămâni. Mai important, trebuie luat în considerare faptul că a existat o creștere semnificativă ($p < 0,001$) a nivelului de ferroportină în cazul G8-G11 (combinație de lactoferrină) în comparație cu grupul de control al bolii (G2). Cu toate acestea, nu s-a observat nicio modificare semnificativă a nivelului de Ferroportină în cazul G12 (FeSO_4) în comparație cu grupul de control al bolii (G2).

Nivelul de hepcidină și IL-6 a crescut semnificativ în cazul grupului de control al bolii (G2) în comparație cu grupul de control normal (G1), în timp ce s-a observat că valoarea feritinei a crescut marginal. S-a observat o reducere a nivelului de feritină serică, hepcidină și IL-6 în cazul tuturor grupurilor de animale tratate (G3-G12) în comparație cu grupul de control al bolii (G2) după 9 săptămâni de tratament. Mai important, trebuie luat în considerare faptul că a existat o reducere semnificativă ($p < 0,001$) a nivelului de feritină serică, a nivelului de hepcidină și a nivelului de IL-6 în cazul grupului G8-G11 (combinație de lactoferrină) în comparație cu grupul de control al bolii (G2). Cu toate acestea, nu s-a observat nicio modificare semnificativă a nivelului Feritinei serice, Hecpideinei și IL-6 în cazul G12 (FeSO_4) în comparație cu grupul de control al bolii (G2).

Rezultatele indică, de asemenea, că utilizarea combinației de lactoferrine (G8-G11) într-o doză eficientă ameliorează modelul de anemie cu deficit de fier la șobolani într-o măsură mai mare decât componenta individuală (G3-G7).

Prin urmare, dintre toate aceste grupuri de tratament (G3-G12), grupul G8-G11 (combinația de lactoferrine) a prezentat cea mai mare eficacitate în tratamentul modelului de anemie cu deficit de fier la șobolani, așa cum este rezumat în tabelul 2-3 de mai jos. Aceasta indică faptul că combinațiile de lactoferrine (G8-G11) oferă un efect sinergic față de componentele individuale și joacă un rol important în cazul șobolanilor anemici cu deficit de fier. **În ceea ce privește mortalitatea:** Nu a fost înregistrată mortalitate în cazul niciunui grup de animale în timpul tratamentului de 9 săptămâni (după 5 săptămâni) în cazul tuturor grupurilor de tratament G3-G12.

Concluzie

Pe baza studiului experimental efectuat pe animale, se poate concluziona că, toate grupurile de tratament (Lactoferrina individuală și combinațiile sale) au fost eficiente pentru tratarea anemiei în cazul modelului de anemie indusă de dieta cu deficit de fier (RAT). Cu toate acestea, s-a constatat că nivelul de protecție oferit de terapia combinată a prezentei invenții (include Lactoferrină + Nucleotidă(e) de guanozină sau o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acesteia) a fost mai eficient și superior tratamentului individual. Rezultatele indică faptul că combinațiile Lactoferrin (G8-G11) îmbunătățesc statusul de fier similar sulfatului feros (suplimentul standard de fier) și, de asemenea, oferă un efect protector împotriva anemiei prin deficit de fier. Se poate concluziona că grupul G8-G11 (combinația de lactoferrine) prezintă o corecție a markerilor hepcidinici și inflamatori care induc deficiența de fier în cazul modelului de anemie indusă de dieta cu deficit de fier (RAT). Terapia combinată din prezenta invenție este utilă și în tratarea tulburărilor neurodegenerative.

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- WO-A1-2016/073132
- WO-A1-2018/009647
- CN-A- 106 578 134
- CN-A- 107 549 612
- CN-C- 1 218 647

(57) Revendicări:

1. O compoziție farmaceutică care cuprinde o combinație de:
 - a) Lactoferrina; și
 - b) una sau mai multe nucleotide de guanozină sau o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acestora; în care o cantitate de lactoferrină variază între 5 și 50 % în greutate din compoziție și în care o cantitate de guanozină nucleotidă variază între 1 și 5 % în greutate din compoziție.

2. Compoziția farmaceutică conform revendicării 1, în care nucleotida guanozină este selectată din guanozină monofosfat (GMP), guanozină difosfat (GDP), guanozină trifosfat (GTP) sau o combinație a acestora.
3. Compoziția farmaceutică conform revendicării 1, în care o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a nucleotidei guanozină este selectată dintre clorhidrat, sulfat, fosfat, acetat, lactat, citrat, pantotenat, ascorbat, succinat, maleat, fumarat, gluconat, sare de magneziu, potasiu, sodiu, zinc, săruri de dietanolamină și o combinație a acestora.
4. Compoziția farmaceutică, astfel cum este prezentată în oricare dintre revendicările precedente, în care compoziția mai cuprinde fier elementar, vitamina C, vitamina A, acid folic, folat, vitamina B sau o combinație a acestora.
5. Compoziția farmaceutică conform revendicării 4, în care o cantitate de fier elementar variază între 30 și 45 % în greutate din compoziție.
6. Compoziția farmaceutică conform revendicării 4, în care o cantitate de vitamina C variază între 5 și 65 % în greutate din compoziție.
7. Compoziția farmaceutică conform revendicării 4, în care o cantitate de vitamina A variază între 0,5 și 3 % în greutate din compoziție.
8. Compoziția farmaceutică conform revendicării 4, în care o cantitate de acid folic sau de folat variază între 0,05 și 0,75 % în greutate din compoziție.
9. Compoziția farmaceutică conform revendicării 4, în care o cantitate de vitamina B variază între 1 și 5 % în greutate din compoziție.
10. Compoziția farmaceutică conform oricăreia dintre revendicările precedente, care mai cuprinde excipienți acceptați din punct de vedere farmaceutic.
11. Compoziția farmaceutică conform revendicării 10, în care excipienții acceptați din punct de vedere farmaceutic sunt selectați dintre un diluant, un liant, un agent de dezintegrare, un lubrifiant, un agent de glisare, un agent de acoperire, un solvent și combinații ale acestora.
12. Compoziția farmaceutică conform revendicării 11, în care o cantitate de diluantului variază între 5 % și 45 % în greutate din compoziție, liantul variază între 1 % și 7 % în greutate din compoziție, agentul de dezintegrare variază de la 1 % la 25 % în greutate din compoziție, lubrifiantul variază între 0,5 % și 5 % din greutate din compoziție, agentul de glisare variază între 0,5 % și 5 % în greutate din compoziție, agentul de acoperire variază între 1 % și 15 % din greutate din compoziție, și/sau solventul este în cantitate suficientă.
13. Compoziția farmaceutică conform revendicării 1, în care compoziția se prezintă sub formă de tabletă, capsulă, pilulă, capsulă tare umplută cu lichid sau solid, capsulă moale, pulbere, granule, pliculeț, tabletă sau capsulă cu înveliș enteric, tabletă sau capsulă cu eliberare modificată.
14. Un procedeu de preparare a unei compoziții conform revendicării 1, care cuprinde:
 - (a) cântărirea individuală a tuturor ingredientelor în recipiente separate;
 - (b) cernerea separată a Lactoferrinei, a Nucleotidei guanozină sau a unei săruri acceptabile din punct de vedere farmaceutic a acestora, cântărite anterior, și adăugarea opțională de fier elementar, vitamina C, vitamina A, acid folic, acid folic sau vitamina B, diluant și agent de dezintegrare;
 - (c) amestecarea conținutului din etapa (b);
 - (d) opțional, prepararea unei soluții de liant într-un recipient separat și adăugarea conținutului la etapa (c), și cernerea masei umede granulate formate pentru a obține granule;
 - (e) uscarea granulelor obținute până când nivelul de uscăciune (LOD) este redus la o valoare cuprinsă între 3,0 și 5,0 % w/w;
 - (f) cernerea granulelor semisecate printr-o sită adecvată; și
 - (g) cernerea separat a lubrifiantului (lubrifiantilor) și a agentului (agenților) de glisare cântărit(e) anterior printr-o sită adecvată și adăugarea conținutului la etapa (f) pentru a obține compoziția.
15. O compoziție farmaceutică, conform revendicării 1, pentru utilizare într-o metodă de tratament al anemiei feriprive (IDA), al anemiei inflamatorii (AOI) și al tulburărilor neurodegenerative.

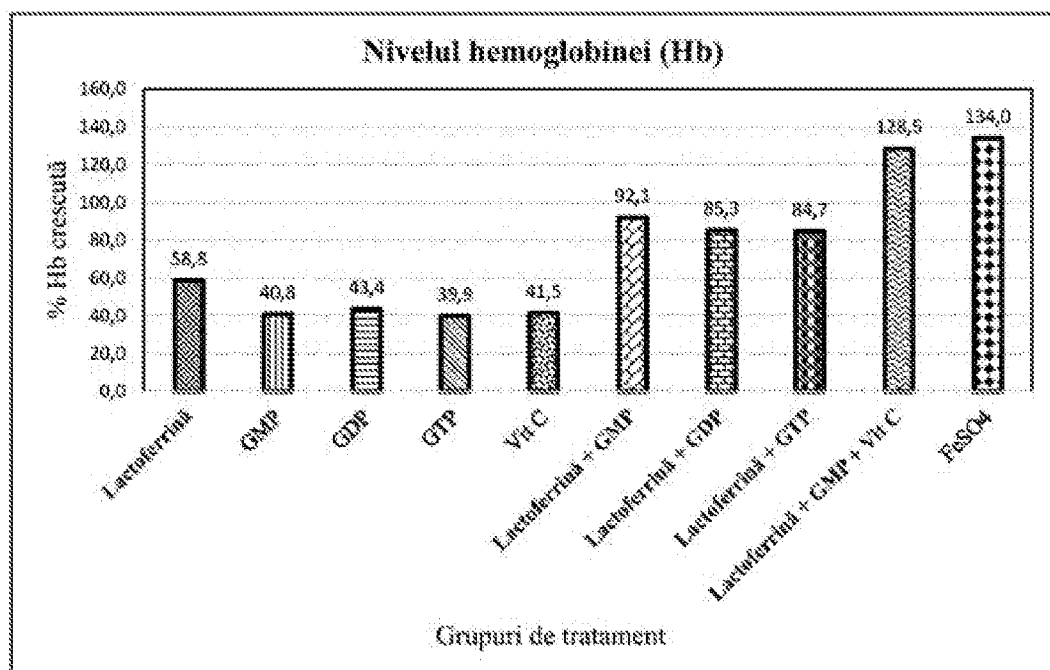


Figura 1

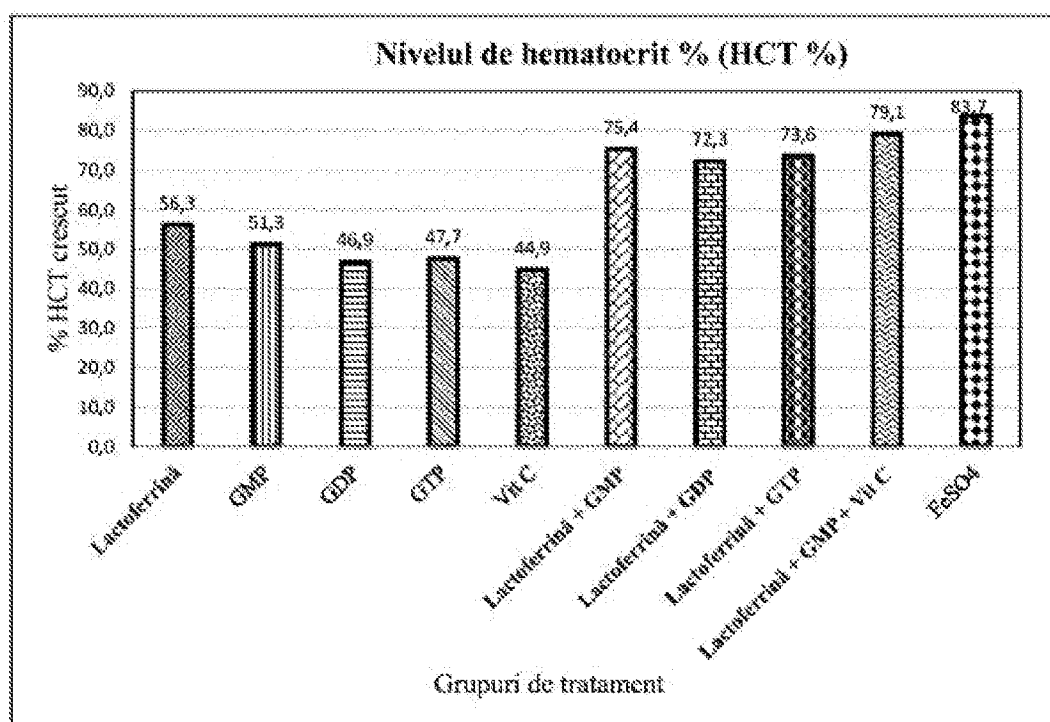


Figura 2

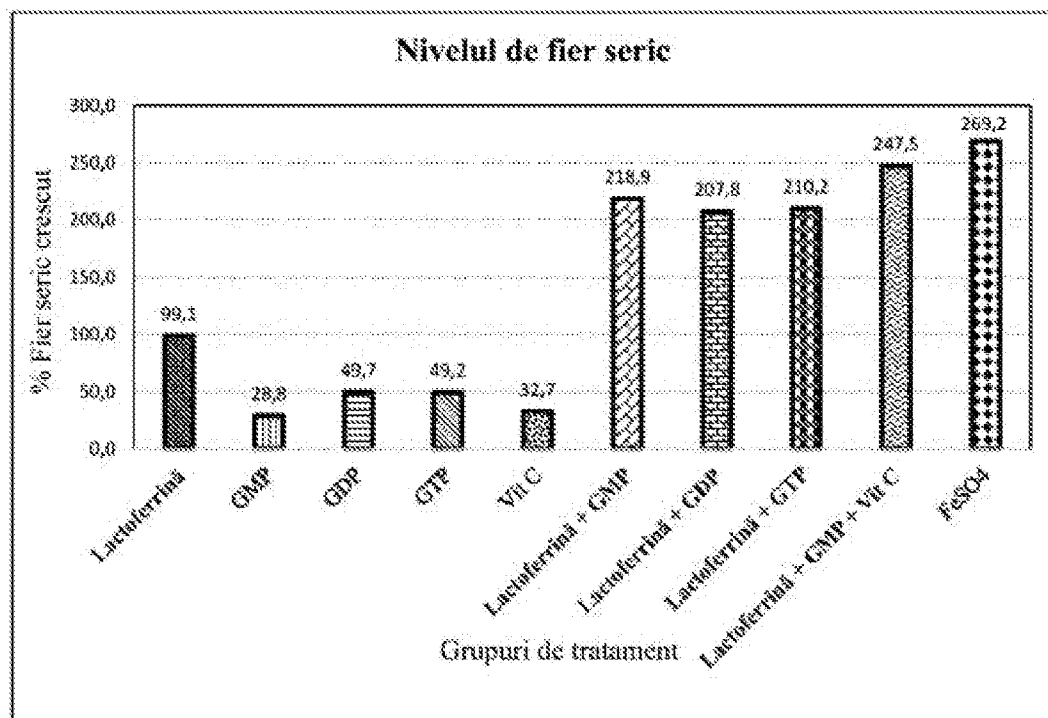


Figura 3

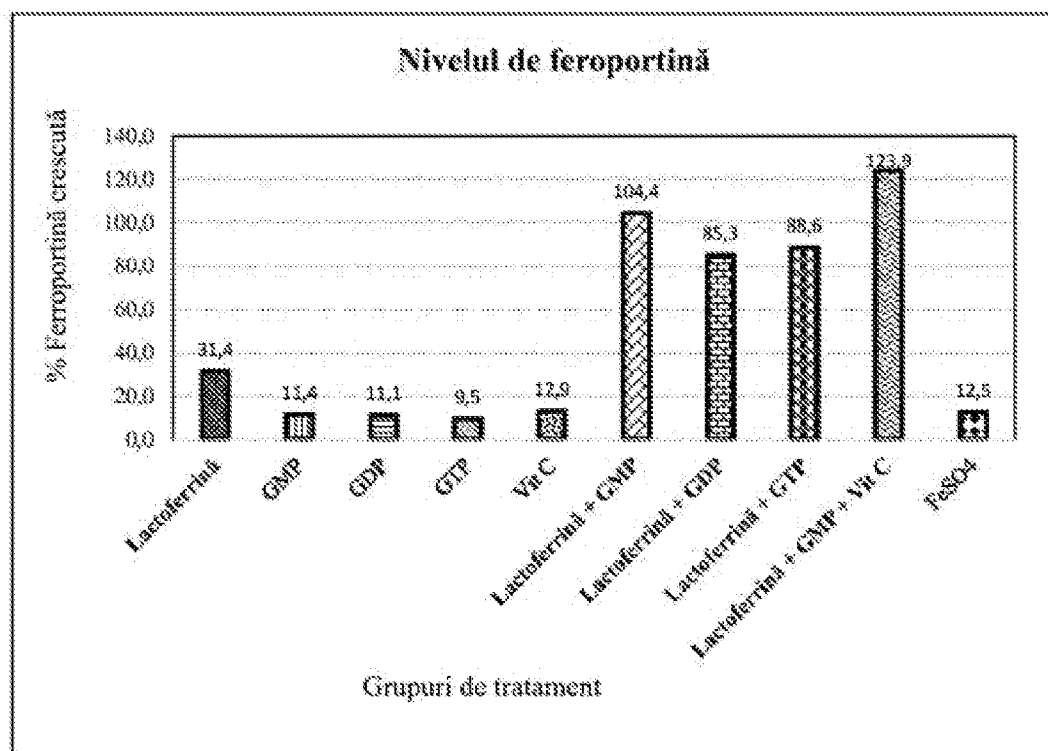


Figura 4

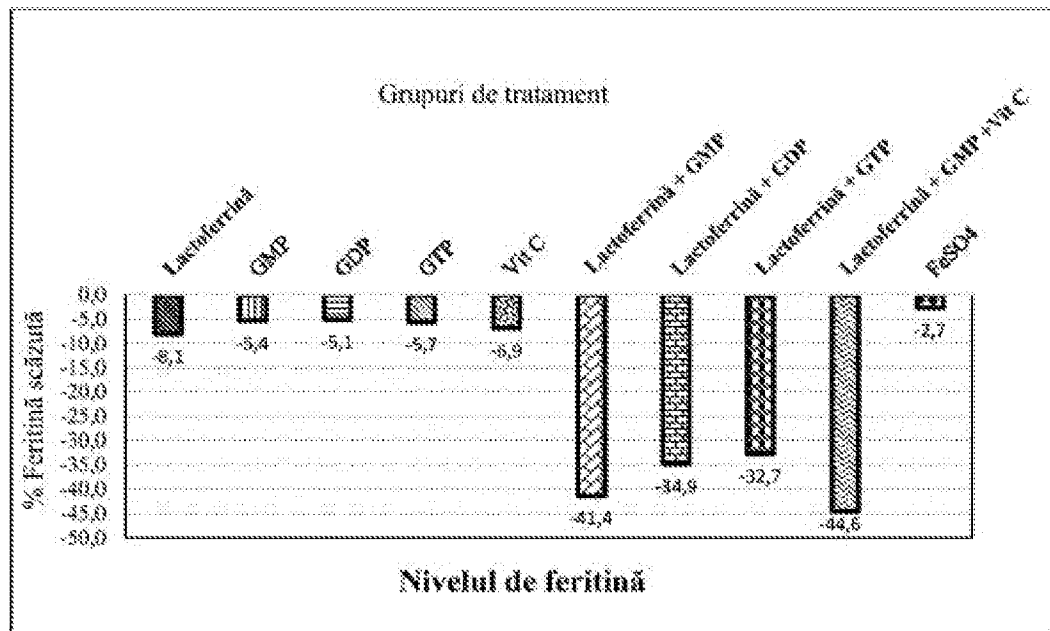


Figura 5

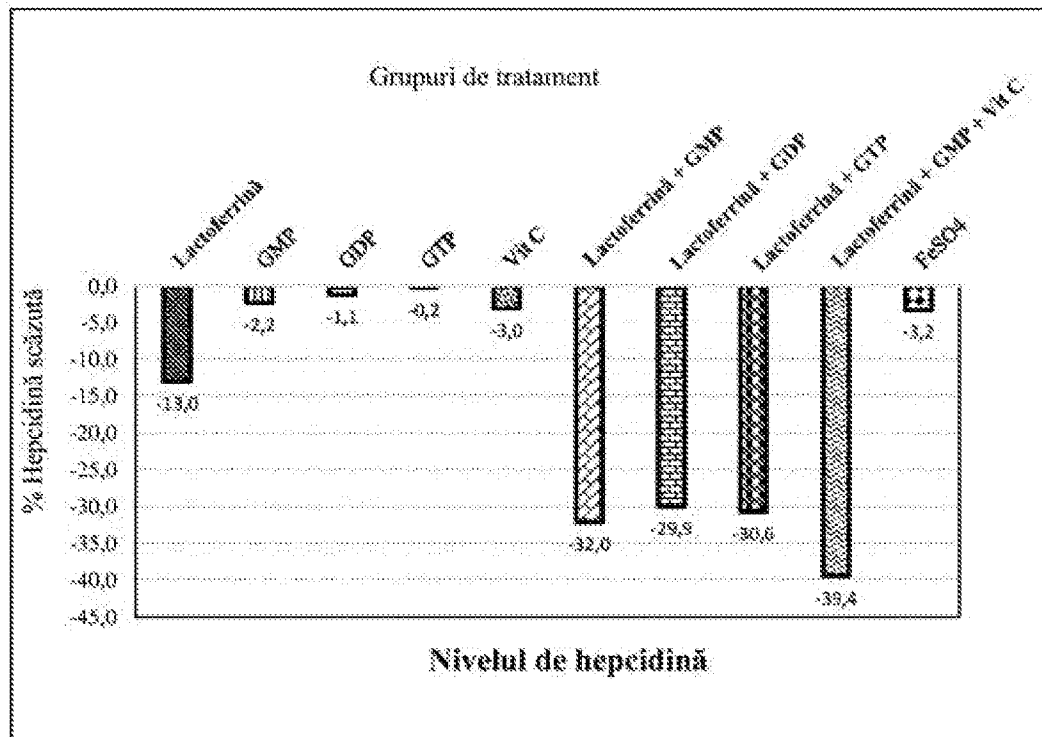


Figura 6

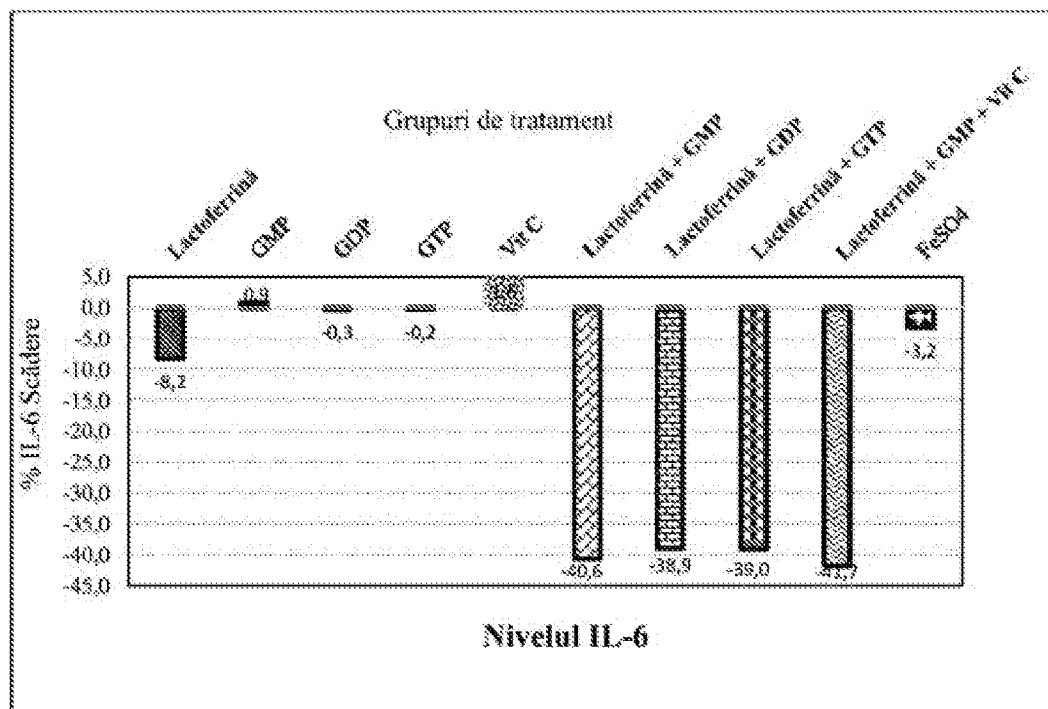


Figura 7