

Формулы Фармации. 2021. Т. 3, № 4. С. 28-34

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Научная статья

УДК 615.31; 615.012; 615.014.26

DOI: <https://doi.org/10.17816/phf106232>

## Разработка состава и технологии эмульсий на основе мицелл олеатов железа

© 2022. М. А. Трофимов<sup>1</sup>, А. А. Гончаренко<sup>2</sup>, Г. А. Плиско<sup>3</sup>, Е. Д. Семивеличенко<sup>3</sup>,  
А. Р. Муслимов<sup>2</sup>, А. С. Ивкина<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский национальный исследовательский Академический университет им. Ж. И. Алферова  
Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Компания с ограниченной ответственностью «QR.bio», Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Россия

Автор, ответственный за переписку:

Евгений Дмитриевич Семивеличенко, [evgeniy.semivelichenko@pharminnotech.com](mailto:evgeniy.semivelichenko@pharminnotech.com)

**АННОТАЦИЯ.** В данной статье рассматривается проблема лекарственных средств для терапии железодефицитной анемии. Железодефицитная анемия – клиничко-гематологический синдром, в основе которого лежит нарушение синтеза гемоглобина, возникающее вследствие железодефицита. Клинически ЖДА проявляется симптомами анемии и сидеропении. Целью настоящего исследования являлась разработка новых лекарственных средства в форме микроэмульсии для терапии ЖДА на основе липофильных соединений железа с олеиновой кислотой. Аналоги создаваемых соединений представлены на фармацевтическом рынке, будучи зарегистрированными исключительно в качестве биологически активных пищевых добавок (Liprofer, Сидерал Форте). В ходе исследования олеат железа (II) с концентрацией по иону железа 25 мг/г был получен путем смешивания 1,1 г (0,03 моль) нитрата железа с 6,0 г (0,21 моль) олеиновой кислоты. После этого смесь нагревалась до 90 °С в течение 24 часов при постоянном перемешивании. К 3 г полученного ранее раствора олеата железа (II) было добавлено 0,56 г аскорбил пальмитата в эквимолярном соотношении к иону железа. Смесь перемешивалась 24 часа при температуре 90 °С. Полученная эмульсия олеата железа (II) показала наличие двухвалентных ионов в концентрации 4,77 мг/г.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** состав и технологии эмульсий, мицеллы олеатов железа, железодефицитная анемия, липидные транспортные системы для лекарственных средств, нанобиотехнологический подход, безопасность лекарственных средств

### СОКРАЩЕНИЯ:

ЖДА – железодефицитная анемия;

ОФС – общая фармакопейная статья;

ПАВ – поверхностные активные вещества.

**ВВЕДЕНИЕ**

Железодефицитная анемия – клинико-гематологический синдром, в основе которого лежит нарушение синтеза гемоглобина, возникающее вследствие железодефицита. Клинически ЖДА проявляется симптомами анемии и сидеропении [1].

Общая слабость, повышенная утомляемость, сниженная работоспособность, нарушение концентрации внимания, одышка при физической нагрузке, головокружение, обморочные состояния, дистрофические и атрофические изменения кожи и слизистых, снижение интенсивности общих репаративных процессов, а также ряд других, неспецифических проявлений, – все это существенно снижает качество жизни у пациентов страдающих от ЖДА, которая в том числе может являться проявлением хронических заболеваний или существенно усугублять течение последних [2]. По лабораторным показателям описываемое патологическое состояние характеризуется снижением уровня гемоглобина и цветового показателя крови, гипохромией, микроцитозом, анизоцитозом, пойкилоцитозом, не измененным, обычно, содержанием ретикулоцитов, умеренным ускорением скорости оседания эритроцитов, а также дефицитом железа в сыворотке крови [3].

Вследствие множества причин, вызывающих ЖДА, она широко распространена. Латентный дефицит железа выявляется у 12–15% обследованных, а всего от железодефицита страдает 5–10% населения. Наиболее часто ЖДА наблюдается среди детей дошкольного возраста (45%). У подростков ЖДА встречается в 25% случаев, у женщин репродуктивного возраста – в

50%. Часто бывает она и у пожилых людей [4]. Количество людей, умирающих от железодефицита, ежегодно составляет 841 тысячу [5]. Этот недуг занимает девятое место среди факторов риска в общем ряду заболеваний [6].

Современные протоколы лечения и профилактики ЖДА базируются на длительном использовании препаратов неорганических солей железа (сульфата железа (II), хлорида железа) и органических комплексов на основе гидроксида железа (гидроксид полимальтозат железа (III)), принимаемых внутрь или парентерально в зависимости от клинической ситуации. Препаратами выбора являются неорганические соли, однако они могут вызывать ряд побочных эффектов: диспептические расстройства, потемнение эмали зубов, воспалительные процессы вследствие повышения концентрации сывороточного железа [7]. На фоне продолжительной терапии некоторые пациенты проявляют низкую комплаентность к лечению.

Как следствие, разработка препаратов железа, не обладающих побочными эффектами и характеризующихся большей биодоступностью, является актуальной задачей. Активно применяются новые железосодержащие лекарственные препараты на основе нерастворимых в воде соединений железа, заключенных в мицеллы декстранов (мальтозы, изомальтозы, сахарозы и др.) [8]. Комплекс гидроксида полимальтозата железа (III) превосходит классические препараты прошлого поколения [9] по профилю безопасности, но есть сообщения о случаях их неэффективности в терапии ЖДА, что может быть связано с неоптимальными характеристиками абсорбции препарата и необходимостью обеспечивать высокую частоту приема [10].

В последние годы наблюдается курс на разработку и применение липидных транспортных систем для лекарственных средств. Липидные частицы не имеют вкуса, не токсичны, не вызывают аллергических реакций, имеют высокое сродство к мембранам клеток, что позволяет доставлять лекарство внутрь клетки [11]. В мире зарегистрировано несколько десятков препаратов на основе липидов, многие из которых находятся на последних стадиях клинических исследований.

На смену технологическим процессам с применением микрочастиц (жировые эмульсии) приходят технологии, позволяющие получать частицы нанометрового диапазона (липосомы, мицеллы, микро- и наноэмульсии). Подобные носители могут существенно облегчать всасывание и прохождение лекарственных средств через биологические мембраны, улучшать профиль тканевого и клеточного распределения. Нанобиотехнологический подход существенно повышает безопасность лекарственных средств, снижает их токсичность и риск развития побочных эффектов [12].

Настоящее исследование посвящено разработке новых лекарственных средств в форме микроэмульсии для терапии ЖДА на основе липофильных соединений железа с олеиновой кислотой. Аналоги создаваемых соединений представлены на фармацевтическом рынке, будучи зарегистрированными исключительно в качестве биологически активных пищевых добавок (Liferfer, Сидерал Форте).

Препараты железа на основе липидных частиц могут оказаться крайне эффективными, поскольку не имеют описанных выше проблем и отличаются от используемого классическими препаратами механизма проникновения в клетку (рис. 1). Они способны обеспечить защиту иона железа от окисления в водных средах пищеварительного тракта [13, 14]. Кроме того, основные и вспомогательные вещества, входящие в состав разрабатываемого препарата (жирные ненасыщенные кислоты), смогут дополнительно способствовать увеличению захвата энтероцитами доставляемого железа [15, 16].

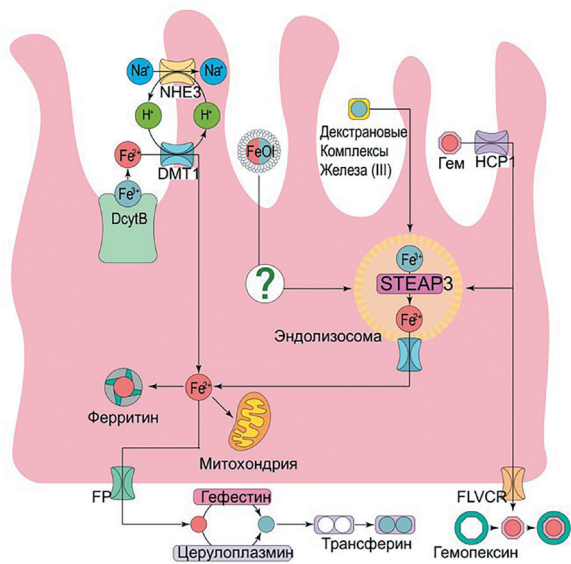


Рис. 1. Известные механизмы транспорта железа, а также предположительный механизм для исследуемого соединения мицелл на основе олеата железа на схематичной иллюстрации энтероцита

DcytB – дуоденальный цитохром В или цитохром В редуктаза 1; FP – ферропортин; FeO – олеат железа; HCP1 – транспортный белок гема; FLVCR – экспортер гема; steap3 – металлоредуктаза; NHE3 – натриево-водородный антипортер

Fig. 1. Traditional mechanisms of iron transport, as well as the proposed mechanism for the investigated compound of micelles based on iron oleate in a schematic illustration of an enterocyte. DcytB – duodenal cytochrome B or cytochrome B reductase 1; FP – ferroportin; FeO – iron oleate; HCP1 – heme transport protein; FLVCR – heme exporter; steap3 – metalloreductase; NHE3 – sodium-hydrogen antiporter

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В процессе исследования использовались следующие реактивы: нитрат железа (III) 9-водный (98%, «Невареактив», Россия), олеиновая кислота (Ч, «Вектон», Россия), аскорбил пальмитат (99,18%, «Naturfree», Россия), бутанол-1 (ЧДА, «Ленреактив», Россия), аскорбиновая кислота (ЧДА, «Ленреактив», Россия), 1,10-фенантролина моногидрат (ХЧ, «Вектон», Россия), полисорбат-20 (Технический, PANZERI, Италия).

Для получения олеата железа (III) была использована описанная ранее методика с незначительными модификациями [17]. Олеат железа (III) с концентрацией по иону железа 25 мг/г был получен путем смешивания 1,1 г (0,03 моль) нитрата железа с 6,0 г (0,21 моль) олеиновой кислоты. После этого смесь нагревалась до 90 °С в течение 24 часов при постоянном перемешивании (схема 1). Контроль полноты протекающей реакции осуществлялся по полному исчезновению твердого осадка и отсутствию выделений кислых газов (NO<sub>2</sub>).

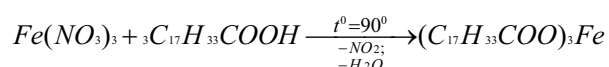


Схема 1. Реакция получения олеата железа (III)  
Scheme 1. Reaction for obtaining iron (III) oleate.

К 3 г полученного ранее раствора олеата железа (III) было добавлено 0,56 г аскорбил пальмитата в эквимольном соотношении к иону железа. Смесь перемешивалась 24 часа при температуре 90 °С. Итоговая теоретическая концентрация ионов железа (II) и (III) в смеси составила 21,1 мг/г.

Для определения концентрации ионов железа в полученных соединениях было проведено спектрофотометрическое исследование с использованием раствора 1,10-фенантролина моногидрата. Олеаты железа (II) и (III) были растворены в бутаноле-1 в концентрации 40 мкг/мл. В качестве базы сравнения был использован раствор олеиновой кислоты в бутаноле-1 в концентрации 40 мкг/мл.

Для проведения количественной оценки были использованы растворы 1,10-фенантролина моногидрата в бутаноле-1 с концентрацией 3,5 мг/мл и аскорбиновой кислоты (восстановитель) с концентрацией 3 мг/мл с учетом 10-кратного избытка по отношению к ионам железа в итоговом растворе. Исходные растворы олеатов были разбавлены до предполагаемой концентрации ионов железа в 1 мг/мл (растворы образцов). В качестве образца сравнения был использован раствор нитрата железа (III) в бутаноле с аналогичной концентрации ионов железа. Перед регистрацией спектров растворы были дополнительно разбавлены бутанолом-1, затем к ним были добавлены раствор фенантролина и восстановителя. Точные составы анализируемых растворов отображены в таблице 1.

Для получения эмульсии 400 мг олеата железа (III) или 200 мг олеата железа (II) были доведены до 1 мл водным раствором полисорбата 20 (0,035 М) с последующей ультразвуковой обработкой в ультразвуковой ванне ODA-LQ40 (ОДА сервис, Россия) в течение пяти минут при температуре 25 °С (частота: 40 кГц, мощность: 120 Вт).

Регистрация спектров была проведена в диапазоне длин волн 200-600 нм с шагом в 1 нм в 10-миллиметровых кварцевых кюветках с использованием спектрофотометра NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, США).

Оценка размеров частиц для определения устойчивости эмульсии была проведена методом динамического светорассеяния на приборе Zetasizer nano ZS (Malvern Panalytical, Великобритания) с использованием He-Ne лазе-

Составы анализируемых растворов  
Composition of the analyzed solutions

Табл. 1.  
Table 1.

Название образца	Объем раствора образца, мкл	Объем бутанола-1, мкл	Объем раствора восстановителя, мкл	Объем раствора фенантролина
Олеат железа (III)	10	890	-	100
Олеат железа (II)	10	890	-	100
Олеат железа (III) восст.	10	790	100	100
Олеат железа (II) восст.	10	790	100	100
Нитрат железа (III) восст.	10	790	100	100

ра мощностью 4 мВт на длине волны 633 нм. Анализ был выполнен при угле измерения в 173° и постоянной температуре 25 °С.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Получение олеата железа (III) и (II). Полученные соединения обладали близким к черному цветом, олеат железа (III) имел темно-бурый оттенок, а олеат железа (II) – темно-зеленый. Растворы обладали высокой вязкостью и малой текучестью, поэтому концентрации ионов железа были выражены в миллиграммах на грамм олеиновой кислоты.

Текущее исследование связано с разработкой активных фармацевтических субстанций, по этой причине необходимо было разработать метод определения точной концентрации ионов железа в полученных соединениях. Проблема заключалась в том, что олеаты железа и используемый в реакции аскорбил пальмитат – гидрофобные соединения, плохо растворимые в воде и этаноле. Стандартные методы испытаний, описанные в ОФС 1.2.2.2.0011.15 «Железо» [18], оказались неприменимыми для задач исследования. Решением проблемы оказалось использование бутанола-1 в качестве растворителя олеатов железа, аскорбиновой кислоты и фенантролина.

Кривая поглощения комплекса фенантролина с ионом железа (II), полученная спектрофотометрически, имеет характер, схожий со спектром данного комплекса в водно-этанольном растворе [19]. Очевидное отличие – батохромный сдвиг спектра с максимумом поглощения на 543 нм.

Определение концентрации осуществлялось путем сравнения максимумов поглощения анализируемых растворов со стандартным раствором нитрата железа известной концентрации. Данные были получены путем расчета с использованием формуль:

$$C(FeOl_x) = \frac{A(FeNO_3) \times C(FeNO_3) \times k}{A(FeOl_x) - A(FeOl_{3\text{невосст}})},$$

где

$C(FeOl_x)$  – концентрация олеата железа;

$C(FeNO_3)$  – концентрация нитрата железа;

$A(FeNO_3)$  – показатель поглощения нитрата железа;

$A(FeOl_x)$  – показатель поглощения олеата железа;

$A(FeOl_{3\text{невосст}})$  – показатель поглощения невосстановленного олеата железа (III);

$k$  – коэффициент разведения растворов.

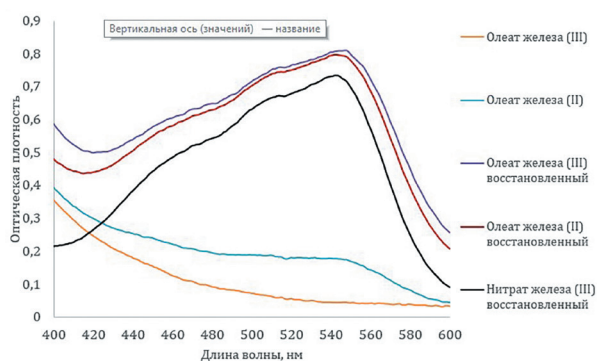


Рис. 2. Результаты спектроскопии поглощения комплексов железа с фенантролином

Fig. 2. Results of absorption spectroscopy of iron complexes with phenanthroline

В качестве базовой линии для растворов олеата железа после проведения реакции восстановления был выбран раствор невосстановленного олеата железа (III).

Как и ожидалось, в случае олеата железа (III) реакция с фенантролином не дала аналитического отклика. Олеат железа (II), напротив, показал наличие двухвалентных ионов в концентрации 4,77 мг/г. Общая концентрация ионов железа в анализируемых олеатах обоих типов была одинаковой. Пересчет на изначальный раствор в олеиновой кислоте показал, что концентрация оказалась близка к предполагаемым значениям и составила 21,37 мг/г для олеата железа (III) и 26,055 мг/г для олеата железа (II). Результаты спектрофотометрического анализа концентраций представлены на рисунке 2.

Оценка полученных эмульсий. Оценка размера мицелл полученных эмульсий методом динамического светорассеяния приведена на рисунке 3. Следует отметить, что олеат железа (II) в концентрации 400 мг/мл образовал неустойчивую эмульсию, коагулирующую в течение нескольких минут. Данное явление может быть объяснено присутствием в составе смеси аскорбил пальмитата, негативно влияющего на мицеллообразующую способность использованного поверхностно-активного вещества. Снижение концентрации до 200 мг/мл и увеличение концентрации ПАВ в два раза позволило добиться получения

**СПИСОК ИСТОЧНИКОВ**

- Cappellini M. D., Musallam K. M., Taher A. T. Iron deficiency anaemia revisited // J. Intern. Med. 2020. Vol. 287, no. 2. P. 153–170.
- Soppi E. T. Iron deficiency without anemia – a clinical challenge // Clin. Case Rep. 2018. Vol. 6, no. 6. P. 1082–1086.
- Goddard A. F., et al. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia // Gut. 2011. Vol. 60, no. 10. P. 1309–1316.
- Mayo Clinic family health book. Fifth edition / eds. Litin S. C., Nanda S., Mayo Clinic. Rochester, MN: Mayo Clinic; 2018. 1391 p.
- Балашова Е. Л. Современные подходы к диагностике железодефицитной анемии у детей / Е. Л. Балашова, Л. И. Мазур // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015. – Т. 60. – № 4. – С. 31–36.
- Ромашевская И. П. Современные подходы к диагностике и терапии железодефицитных ане-

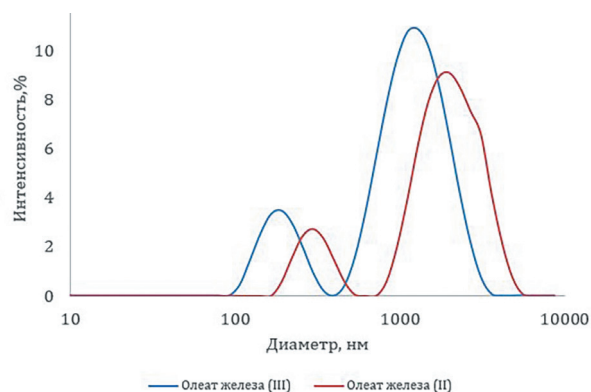


Рис. 3. Распределение гидродинамических размеров мицелл, определенное методом динамического светорассеяния

Fig. 3. Hydrodynamic size distribution of micelles determined by dynamic light scattering

стабильной эмульсии, пригодной для использования в дальнейших экспериментах.

Полученные эмульсии характеризуются средними размерами 658,2 нм и 1654 нм и индексами полидисперсности 0,509 и 0,669 для эмульсии олеата железа (III) и (II) соответственно.

**ВЫВОДЫ**

Проведенное исследование показало возможность получения эмульсий на основе соединений олеата железа (II) и (III), обладающих потенциалом к применению в качестве лекарственных средств для терапии ЖДА. В работе представлены решения для количественной оценки концентраций действующих веществ разрабатываемых препаратов. продемонстрирована принципиальная возможность проведения восстановления иона железа в олеиновой кислоте in situ с использованием липофильного восстановителя – аскорбил пальмитата.

Запланированы in vitro исследования разработанных эмульсий на основе соединений олеата железа (II) и (III), а также изучение их терапевтической эффективности и профиля безопасности на модели алиментарной ЖДА. Кроме того, планируется оценка возможности масштабирования технологии разработанных препаратов.

- Ромашевская, В. В. Кошкевич. – Гомель: РНПЦРМиЭЧ, 2018. – 16 с.
- Tolkien Z., et al. Ferrous Sulfate Supplementation Causes Significant Gastrointestinal Side-Effects in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis // PLOS ONE. 2015. Vol. 10, no. 2. P. e0117383. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117383>
- Biggar P., Hahn K.-M. Importance of the different i.v. iron generations for everyday medical practice // MMW Fortschr. Med. 2013. Vol. 155. Suppl 1. P. 18–24.
- Geisser P. Safety and Efficacy of Iron (III)-hydroxide Polymaltose Complex // Arzneimittelforschung. 2011. Vol. 57, no. 6. P. 439–452.
- Santiago P. Ferrous versus Ferric Oral Iron Formulations for the Treatment of Iron Deficiency: A Clinical Overview // Sci. World J. 2012. Vol. 2012. P. 1–5.



11. Sharma A., Madhunapantula S. V., Robertson G. P. Toxicological considerations when creating nanoparticle-based drugs and drug delivery systems // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2012. Vol. 8, no. 1. P. 47–69.
12. Paliwal R., et al. Solid lipid nanoparticles: a review on recent perspectives and patents // *Expert Opin. Ther. Pat.* 2020. Vol. 30, no. 3. P. 179–194.
13. Miller C. J., Rose A. L., Waite T. D. Importance of Iron Complexation for Fenton-Mediated Hydroxyl Radical Production at Circumneutral pH // *Front. Mar. Sci.* 2016. Vol. 3. <https://doi.org/10.3389/fmars.2016.00134>
14. Kell D. B. Towards a unifying, systems biology understanding of large-scale cellular death and destruction caused by poorly liganded iron: Parkinson's, Huntington's, Alzheimer's, prions, bactericides, chemical toxicology and others as examples // *Arch. Toxicol.* 2010. Vol. 84, no. 11. P. 825–889.
15. Droke E. A., Briske-Anderson M., Lukaski H. C. Fatty Acids Alter Monolayer Integrity, Paracellular Transport, and Iron Uptake and Transport in Caco-2 Cells // *Biol. Trace Elem. Res.* 2003. Vol. 95, no. 3. P. 219–232.
16. Nagy K., Tiuca I.-D. Importance of Fatty Acids in Physiopathology of Human Body / In: *Fatty Acids*, ed. Catala A. // London: IntechOpen; 2017. 248 p.
17. Kim D. K., Lee J. W. Synthesis of Non-hydrate Iron Oleate for Eco-friendly Production of Monodispersed Iron Oxide Nanoparticles // *J. Korean Ceram. Soc.* 2018. Vol. 55, no. 6. P. 625–634.
18. ОФС.1.2.2.2.0011.15 Железо // Государственная Фармакопея Российской Федерации. – XIV издание. – Т. I. – С. 975.
19. Mudasira, Yoshiokab N., Inoueb H. DNA Binding of Iron (II)-Phenanthroline Complexes: Effect of Methyl Substitution on Thermodynamic Parameters // *Z. Für Naturforschung B.* 2008. Vol. 63, no. 1. P. 37–46.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Михаил Андреевич Трофимов** – аспирант кафедры физики конденсированного состояния Санкт-Петербургского национального исследовательского Академического университета им. Ж. И. Алферова Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия, [mihail.trofimov@pharminnotech.com](mailto:mihail.trofimov@pharminnotech.com)

**Александр Александрович Гончаренко** – главный операционный директор компании с ограниченной ответственностью «QR.bio», Санкт-Петербург, Россия, [alexs.goncharenko@yandex.ru](mailto:alexs.goncharenko@yandex.ru)

**Григорий Алексеевич Плиско** – научный сотрудник центра экспериментальной фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, [grigoriy.plisko@pharminnotech.com](mailto:grigoriy.plisko@pharminnotech.com)

**Евгений Дмитриевич Семивеличенко** – научный сотрудник центра экспериментальной фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, [evgeniy.semivelichenko@pharminnotech.com](mailto:evgeniy.semivelichenko@pharminnotech.com)

**Альберт Радикович Муслимов** – генеральный директор компании с ограниченной ответственностью «QR.bio», Санкт-Петербург, Россия, [albert.r.muslimov@gmail.com](mailto:albert.r.muslimov@gmail.com)

**Арина Сергеевна Ивкина** – старший научный сотрудник центра экспериментальной фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: [arina.ivkina@pharminnotech.com](mailto:arina.ivkina@pharminnotech.com)

**Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.**

Статья поступила в редакцию 29.03.2022 г., одобрена после рецензирования 15.04.2022 г., принята к публикации 18.04.2022 г.

Pharmacy Formulas. 2021. Vol. 3, no. 4. P. 28-34

BIOMEDICAL SCIENCES

Original article

# Development of the emulsion composition and technology based on iron oleate micelles

© 2022. M. A. Trofimov<sup>1</sup>, A. A. Goncharenko<sup>2</sup>, G. A. Plisko<sup>3</sup>, E. D. Semivelichenko<sup>3</sup>,  
A. R. Muslimov<sup>2</sup>, A. S. Ivkina<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Alferov Saint Petersburg National Research Academic University of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup>"QR.bio", LLC, Saint Petersburg, Russia

<sup>3</sup>Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Evgeniy D. Semivelichenko, [evgeniy.semivelichenko@pharminnotech.com](mailto:evgeniy.semivelichenko@pharminnotech.com)

**ABSTRACT.** This paper addresses the problem of drugs for the treatment of iron deficiency anemia (IDA). Iron deficiency anemia is a clinical and hematological syndrome based on a violation of hemoglobin synthesis resulting from iron deficiency. Clinically, IDA is manifested by symptoms of anemia and sideropenia. The aim of the study is to develop new drugs for the treatment of IDA based on lipophilic iron compounds with oleic acid in the form of a microemulsion. Analogues of the developed compounds are presented on the pharmaceutical market, being registered exclusively as biologically active food additives (Lipofer, Sideral Forte). During the study, the following materials and methods were used: iron (III) oleate with an iron ion concentration of 25 mg/g was obtained by mixing 1.1 g (0.03 mol) of iron nitrate with 6.0 g (0.21 mol) of oleic acids. After that, the mixture was heated to 90°C for 24 hours under constant stirring. To 3 g of the previously obtained iron (III) oleate solution, 0.56 g of ascorbyl palmitate was added in an equimolar ratio to the iron ion. The mixture was stirred for 24 hours at 90°C. The resulting iron (II) oleate emulsion showed the presence of divalent ions at a concentration of 4.77 mg/g. The total concentration of iron ions in the analyzed oleates of both types was the same. Recalculation for the initial solution in oleic acid showed that the concentration was close to the expected values. Solutions for quantifying the concentrations of the active substances of the drugs under development have been presented. The fundamental possibility of carrying out the in situ reduction of the iron ion in oleic acid using a lipophilic reducing agent, ascorbyl palmitate, has been demonstrated.

**KEYWORDS:** emulsion composition and technology, iron oleate micelles, iron deficiency anemia, lipid transport systems for drugs, nanobiotechnological approach, drug safety, in vitro

## REFERENCES

1. Cappellini M. D., Musallam K. M., Taher A. T. Iron deficiency anaemia revisite. *J. Intern. Med.* 2020;287(2):153–170.
2. Soppi E. T. Iron deficiency without anemia - a clinical challenge. *Clin. Case Rep.* 2018;6(6):1082–1086.
3. Goddard A. F., et al. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut.* 2011;60(10):1309–1316.
4. Litin S. C., Nanda S., eds. *Mayo Clinic family health book*. Fifth edition. Rochester, MN: Mayo Clinic; 2018. 1391 p.
5. Balashova E. L., Mazur L. I. Current approaches to diagnosing iron-deficiency anemia in children. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2015;60(4):31–36. (In Russ.).
6. Romashevskaya I. P., Koshkevich V. V., eds. *Sovremennye podkhody k diagnostike i terapii zhelezodefitsitnykh anemiy*. Gomel': RNPTsRMiECh;; 2018. 16 p. (In Russ.).
7. Tolkien Z., et al. Ferrous Sulfate Supplementation Causes Significant Gastrointestinal Side-Effects in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE.* 2015;10(2):e0117383. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117383>
8. Biggar P., Hahn K.-M. Importance of the different i.v. iron generations for everyday medical practice. *MMW Fortschr. Med.* 2013;155(Suppl 1):18–24.
9. Geisser P. Safety and Efficacy of Iron (III)-hydroxide Polymaltose Complex. *Arzneimittelforschung.* 2011;57(6):439–452.
10. Santiago P. Ferrous versus Ferric Oral Iron Formulations for the Treatment of Iron Deficiency: A Clinical Overview. *World J.* 2012;2012:1–5.
11. Sharma A., Madhunapantula S. V., Robertson G. P. Toxicological considerations when creating nanoparti-

cle-based drugs and drug delivery systems. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2012;8(1):47–69.

12. Paliwal R., et al. Solid lipid nanoparticles: a review on recent perspectives and patents. *Expert Opin. Ther. Pat.* 2020;30(3):179–194.

13. Miller C. J., Rose A. L., Waite T. D. Importance of Iron Complexation for Fenton-Mediated Hydroxyl Radical Production at Circumneutral pH. *Front. Mar. Sci.* 2016;3. <https://doi.org/10.3389/fmars.2016.00134>

14. Kell D. B. Towards a unifying, systems biology understanding of large-scale cellular death and destruction caused by poorly liganded iron: Parkinson's, Huntington's, Alzheimer's, prions, bactericides, chemical toxicology and others as examples. *Arch. Toxicol.* 2010;84(11):825–889.

15. Droke E. A., Briske-Anderson M., Lukaski H. C. Fatty Acids Alter Monolayer Integrity, Paracellular Transport, and

Iron Uptake and Transport in Caco-2 Cells. *Biol. Trace Elem. Res.* 2003;95(3):219–232.

16. Nagy K., Tiuca I.-D. Importance of Fatty Acids in Physiopathology of Human Body. In: Catala A., ed. *Fatty Acids*. London: IntechOpen; 2017. 248 p.

17. Kim D. K., Lee J. W. Synthesis of Non-hydrate Iron Oleate for Eco-friendly Production of Monodispersed Iron Oxide Nanoparticles. *J. Korean Ceram. Soc.* 2018;55(6):625–634.

18. OFS.1.2.2.2.0011.15 Zhelezo. Gosudarstvennaya Farmakopeya Rossiyskoy Federatsii. XIV ed. Vol. I. P. 975. (In Russ.).

19. Mudasira, Yoshiokab N., Inoueb H. DNA Binding of Iron (II)-Phenanthroline Complexes: Effect of Methyl Substitution on Thermodynamic Parameters. *Z. Für Naturforschung B.* 2008;63(1):37–46.

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Mikhail A. Trofimov** – Postgraduate at the Department of Condensed Matter Physics, Alferov Saint Petersburg National Research Academic University of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia, [mihail.trofimov@pharminnotech.com](mailto:mihail.trofimov@pharminnotech.com)

**Alexander A. Goncharenko** – Chief Operating Officer, “QR.bio”, LLC, Saint Petersburg, Russia, [alexs.goncharenko@yandex.ru](mailto:alexs.goncharenko@yandex.ru)

**Grigory A. Plisko** – Researcher at the Center for Experimental Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia, [grigoriy.plisko@pharminnotech.com](mailto:grigoriy.plisko@pharminnotech.com)

**Evgeny D. Semivelichenko** – Researcher at the Center for Experimental Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia, [evgeniy.semivelichenko@pharminnotech.com](mailto:evgeniy.semivelichenko@pharminnotech.com)

**Albert R. Muslimov** – General manager “QR.bio”, LLC, Saint Petersburg, Russia, [albert.r.muslimov@gmail.com](mailto:albert.r.muslimov@gmail.com)

**Arina S. Ivkina** – Senior Researcher at the Center for Experimental Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia, [arina.ivkina@pharminnotech.com](mailto:arina.ivkina@pharminnotech.com)

**The authors declare no conflicts of interests.**

The article was submitted March 29, 2022; approved after reviewing April 15, 2022; accepted for publication April 18, 2022.