



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **45831** (13) **U**
(51) МПК (2009)
A61K 9/08
A61K 31/185
A61K 31/7004

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ЛІКАРСЬКИЙ ПОЛІІОННИЙ ІНФУЗІЙНИЙ РОЗЧИН "ІОНОАЦЕТОМАЛАТ"

1

(21) u200906543
(22) 22.06.2009
(24) 25.11.2009
(46) 25.11.2009, Бюл.№ 22, 2009 р.
(72) КОРИТНЮК РАЇСА СЕРГІЇВНА, БОРИСЕНКО
ТЕТЯНА АНАТОЛІЇВНА, КОРИТНЮК ОЛЕКСІЙ
ЯРОСЛАВОВИЧ
(73) КОРИТНЮК РАЇСА СЕРГІЇВНА, БОРИСЕНКО
ТЕТЯНА АНАТОЛІЇВНА, КОРИТНЮК ОЛЕКСІЙ
ЯРОСЛАВОВИЧ
(57) Лікарський полііонний інфузійний розчин, що
містить воду для ін'єкцій, іони натрію, іони калію,

2

іони кальцію та хлорид-іони, який відрізняється
тим, що він додатково містить іони магнію, ацетат-
іони та малат-іони при такому співвідношенні ком-
понентів, ммоль/л:

іони натрію	100-140
іони калію	4-20
іони кальцію	2-3
іони магнію	1-3
хлорид-іони	80-140
ацетат-іони	10-20
малат-іони	5-10
вода для ін'єкцій	до 1 л.

Корисна модель відноситься до галузі меди-
цини та фармації, а саме до інфузійних засобів
комплексної дії для відновлення об'єму циркулюю-
чої крові, а також порушень водно-електролітного
та кислотно-лужного балансу організму.

Відомо, що збалансований електролітний роз-
чин повинен містити електроліти плазми у фізіоло-
гічних концентраціях та буфер для підтримання
кислотно-основного стану організму. Тому для
попередження розвитку дилуційного ацидозу та
відновлення кислотно-лужного балансу до складу
комплексних інфузійних розчинів вводяться аніо-
ни, які метаболізуються з утворенням гідрокарбо-
нат-іонів. З метою заміщення гідрокарбонат-іонів
можуть використовуватися аніони наступних орга-
нічних кислот: оцтової, молочної, глюконової, яб-
лучної та лимонної. Добре відомо, що органічні
аніони (ацетат, лактат, піруват і сукцинат) викону-
ють в організмі роль проміжних продуктів метабо-
лізму. Метаболізуючись вони перетворюються на
відповідну кислоту і гідрокарбонат. На сьогодні
використовують лише розчини, які містять лактат
або ацетат.

Відомим є близький по суті до запропоновано-
го, а тому прийнятий нами за прототип інфузійний
розчин Рінгера лактатного, який містить воду для
ін'єкцій, іони натрію – 131ммоль/л, калію -
4ммоль/л, кальцію - 1,8ммоль/л, хлорид-іони -

111ммоль/л та лактат-іони в кількості 28ммоль/л.
Теоретична осмолярність 275мосмоль/л.

Розчин Рінгера лактатний застосовують для
відновлення електролітного балансу при ізотоніч-
ній і гіпотонічній дегідратації внаслідок втрати рі-
дини при блюванні, діареї, при її недостатньому
пероральному надходженні, жовчних і кишкових
свищах; для корекції водно-електролітних пору-
шень при підготовці хворих до оперативного втру-
чання і у післяопераційний період; при хронічному
метаболічному ацидозі.

Однак оскільки прототип містить лактат-іони,
він має наступні недоліки. Розчини, що містять лак-
тат не можна використовувати при печінковій не-
достатності, порушеннях перфузії, оксигенації та
функціонального стану печінки і нирок. Оскільки
основна кількість лактату метаболізується в печін-
ці, метаболізм лактату порушується при зменшенні
печінкового кровообігу при захворюваннях печінки
чи шоку. Це призводить до зменшення олужуючо-
го ефекту лактату або накопичення молочної
кислоти.

Ще одним недоліком лактат натрію є протипо-
казання до застосування при лактат-ацидозі, а
також неадекватній вентиляції, оскільки пригнічує
вентиляцію легень незалежно від зміни рН крові.
Введення лактату в організм призводить до під-
вищення споживання кисню майже на 30% (за ра-
хунок підвищення утилізації кисню печінкою та

(19) **UA** (11) **45831** (13) **U**

м'язами). Це посилює тканинну гіпоксію, яка супроводжує всі невідкладні стани.

Крім того, введення лактату характеризується відносно уповільненим олужнюючим ефектом. Метаболізм лактату відбувається в 4-5 разів повільніше, ніж ацетату, тому для адекватної терапії ацидозу необхідні більш високі концентрації лактату. Після введення лактату рівень глюкози може доволі значно підвищуватись, так як 70% екзогенно введеного лактату використовується для глюконеогенезу.

В основу корисної моделі покладено завдання створити такий полііонний інфузійний розчин, в якому шляхом зміни якісного і кількісного складу досягається прискорення олужнюючого ефекту. Це обумовлює те, що метаболізм ацетат-іонів не змінюється у хворих на діабет і не залежить від концентрації глюкози чи інсуліну. Вищезазначене підвищує функціональні можливості розчину і розширює спектр його дії.

Для вирішення завдання запропонований лікарський полііонний інфузійний розчин, що містить воду для ін'єкцій, іони натрію, іони калію, іони кальцію та хлорид-іони, який, згідно з корисною моделлю, додатково містить іони магнію, ацетат-іони та малат-іони при такому співвідношенні компонентів, ммоль/л:

іони натрію	100-140
іони калію	4-20
іони кальцію	2-3
іони магнію	1-3
хлорид-іони	80-140
ацетат-іони	10-20
малат-іони	5-10
вода для ін'єкцій	до 1 л.

Іони магнію відіграють надзвичайно важливу роль в організмі людини. Магній відіграє важливу роль у скороченні м'язів, функції нервової системи, є компонентом ферментативних реакцій, бере участь у проведенні нервових імпульсів, регулює проникність клітинної мембрани.

Запропонований розчин містить ацетат- і малат-іони замість лактат-іонів. Таке поєднання має наступні переваги.

Натрію ацетат метаболізується у всьому організмі та в результаті утворюється еквімолярна кількість гідрокарбонат-іонів. Метаболізм ацетат-іонів не змінюється у хворих на діабет і не залежить від концентрації глюкози чи інсуліну. Обмін ацетат-іонів не залежить від віку. Олужнюючий ефект ацетату настає дуже швидко - концентрація гідрокарбонат-іонів збільшується через 15 хвилин після початку інфузії. 90% введеного ацетату окиснюється протягом декількох хвилин. Протягом 1-12 годин 60-80% введеного ацетату виводиться через легені. Використання ацетату для олужнення включає корекцію ацидозу у недоношених немовлят, лікування діабетичного лактат-ацидозу, зменшення екскреції кальцію та, на відміну від лактату, ситуацій, які супроводжуються порушенням процесів метаболізму у печінці, пацієнтів на діалізі з тяжкою печінковою недостатністю або протягом гепатектомії.

Яблучна кислота - є одним з проміжних продуктів циклу Кребса, де утворюється з фумарової

кислоти і далі перетворюється в оксалоацетат. В результаті реакції окиснення малату в оксалоацетат вивільняються протони водню та відновлюється фермент, які в подальшому використовуються в багатьох метаболічних процесах в організмі. При синтезі багатьох сполук в живому організмі відбуваються реакції відновлення шляхом гідрування (синтез жирних кислот та стероїдів). Джерелом водню для цих реакцій є, зокрема, і яблучна кислота. В цитоплазмі клітини яблучна кислота дегідратується та декарбоксилюється з утворенням пірувату, вуглекислого газу та іонів водню. Малат забезпечує близько половини потреби у протонах водню для відновних реакцій. Крім того, малат-іони приймають участь в циклі перенесення ацетильного залишку з мітохондрій у цитозоль в процесі синтезу жирних кислот та глюкози. У клітинах печінки, міокарда і нирок функціонує малат-аспартатна човникова система, яка забезпечує перенесення відновлених ферментів з цитоплазми до мітохондрій, де вони використовуються в процесах тканинного дихання. Тобто малат виступає в ролі інфузійного антигіпоксанта.

Малат-іон слугує для поповнення запасів аргініну в орнітиновому циклі знешкодження аміаку. В біохімічному процесі зв'язування аміаку з утворенням глютаміну в м'язовій тканині малат-іони виступають попередниками α -кетоглутарату. Таким чином, малат-іони здатні покращувати детоксикаційну функцію печінки.

Комбінація ацетат- і малат-іонів потребує для перетворення у гідрокарбонат-іони значно меншої кількості кисню (малат-іони - у 2 рази менше, ацетат-іони - у 1,5 рази). Олужнюючий ефект малат-іонів значно повільніший, ніж у ацетату, тому може бути досить ефективно використовувати малат разом з ацетатом. Таке поєднання дає можливість забезпечити швидкий і тривалий олужнюючий ефект.

Запропонований розчин може використовуватися для покриття потреби у воді і електролітах, при втратах зовнішньоклітинної рідини, втратах рідини з великим вмістом електролітів (ізотонічна дегідратація). Перевагами даного пропису є можливість регідратації не лише зовнішньоклітинного, але й внутрішньоклітинного простору. Вміст натрію і калію, а також їх співвідношення ґрунтуються на потребі в них організму та виділенні натрію та калію з сечею. Підвищений вміст калію дає можливість пропонувати розчин для регідратації при станах, що супроводжуються його підвищеною втратою. В результаті технологічних досліджень оптимізовано склад, встановлено оптимальне значення рН (5,0 - 5,5), теоретична осмолярність становить 251 мосмоль/л.

Спосіб одержання розчину.

В апірогенній воді для ін'єкцій розчиняють кальцію хлориду дигідрат 0,37г; магнію хлориду гексагідрат 0,51г; калію хлорид 1,49г; натрію ацетат 2,72г; натрію хлорид 4,09г; натрію малат 0,89г; яблучну кислоту 0,38г. Доводять об'єм розчину до 1л. Розчин фільтрують, розливають у пляшки марки II-250-2 МТО по 200мл, укупорюють гумовими пробками (типу LK-4C, з гумової суміші FA-55) та алюмінієвими ковпачками під обкатку (ТУ У 28,7-

31185039-001-2002). Стерилізують при 110°C протягом 30 хвилин або при 120°C протягом 15 хвилин.

В оптимальному варіанті запропонований розчин містить іонів натрію - 100ммоль/л; іонів калію - 20ммоль/л; іонів магнію - 2,5ммоль/л; іонів кальцію - 2,5ммоль/л; хлорид-іонів - 100ммоль/л; ацетат-іонів - 20ммоль/л; малат-іонів - 7,8ммоль/л.

Була вивчена стабільність запропонованого розчину методом прискореного старіння та в природних умовах. Експериментально встановлено, що розчин є стабільним протягом 2 років.

Тести на стерильність, аномальну токсичність та пірогенність показали, що розчин є стерильним, апірогенним та нетоксичним.

Стерильність визначали методом прямого висівання досліджуваних розчинів на рідке тіогліко-

леве середовище для виявлення бактерій та середовище Сабуро для виявлення грибів. Видимий ріст мікроорганізмів не спостерігався для розчинів, простерилізованих при 110°C протягом 30 хвилин або при 120°C протягом 15 хвилин.

Пірогенність визначали на трьох кролях середньою масою $3,8 \pm 0,3$ кг, яким у вушну вену вводили досліджуваний розчин з розрахунку 10 мл на кілограм ваги тварини. У жодної з тварин не відмічалось максимального підвищення температури на 0,5°C.

Аномальну токсичність визначали на п'яти здорових мишах середньою масою $19 \pm 1,5$ г. Тваринам вводили 1 мл досліджуваного розчину у хвостову вену, жодна з тварин не загинула.