



УКРАЇНА

(19) UA (11) 50247 (13) U
(51) МПК (2009)
A61K 9/08МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ МЕТАБОЛІЧНОГО АЦИДОЗУ

1

2

(21) u200913626

(22) 28.12.2009

(24) 25.05.2010

(46) 25.05.2010, Бюл.№ 10, 2010 р.

(72) ЛИМАР ВОЛОДИМИР ІВАНОВИЧ, ГУДЗЬ НА-
ТАЛІЯ ІВАНІВНА(73) ЗАКРИТЕ АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО "ІН-
ФУЗІЯ"(57) Препарат для лікування метаболічного ацидо-
зу, що містить діючу речовину - натрію гідрокарбо-нат і допоміжні речовини - динатрію едетат, вугле-
цю діоксин і воду для ін'єкцій, який **відрізняється**
тим, що його компоненти беруть у наступному
співвідношенні:

натрію гідрокарбонат	40-84 г
динатрію едетат	0,15-0,33 г
вуглецю діоксид	до рН 7,7-7,9
вода для ін'єкцій	до 1 л.

Корисна модель належить до медичної галузі науки, до препаратів для медичних цілей, до фармацевтичних препаратів у формі стерильних розчинів для лікування метаболічного ацидозу.

Метаболічний ацидоз виникає унаслідок накопичення в організмі нелетких кислих продуктів (пірвіноградної та молочної кислот, кетонів тіл) при порушенні метаболізму. Цю форму ацидозу викликають розлади метаболізму, при яких утворюється надлишок органічних кислот, наприклад, при гіпоксії різного типу, ниркова недостатність, яка утруднює виведення кислих продуктів, втрата організмом великої кількості основ із травними соками, інтоксикації етиленгліколем, метанолом, саліцилатами, а також надмірне введення в організм мінеральних кислот. При ацидозі виникають тяжкі розлади метаболічних процесів, які порушують функції організму. Зокрема, декомпенсований ацидоз різного походження призводить до розвитку остеопорозу - зниження маси кісткової тканини та порушення її мікроархітекtonіки. Такі ж зміни виникають у твердих тканинах зубів. Декомпенсований ацидоз характеризується зменшенням рН крові та зниженням концентрації стандартного бікарбонату плазми [8-10].

Корисна модель - препарат для лікування метаболічного ацидозу - застосовується при некомпенсованому метаболічному ацидозі, що супроводжує різні захворювання, такі як важкі ниркові захворювання, неконтрольований діабет, циркуляторна недостатність при шоківих станах й важкий дегідратації, зупинка серця, важкий лактатний ацидоз, отруєння барбітуратами, саліцилатами, метанолом, при моніторингу рН плазми тощо. Крім

цього, корисна модель застосовується в якості відхаркуючого засобу, що вводиться ендобронхіально [1].

У СРСР був зареєстрований 4% розчин натрію гідрокарбонату по 20мл у ампулах (із завищеним вмістом динатрію едетату - 0,5г/л).

Застосування у клінічній практиці лужних розчинів NaHCO_3 у концентрації 3-8%, рН яких зазвичай становить 8,1-8,9, тобто набагато перевищує фізіологічну константу (7,35-7,45), потребує надзвичайної обережності, оскільки створює потенціальну загрозу серйозних побічних наслідків у зв'язку з можливістю розвитку тяжкого некомпенсованого алкалозу, що супроводжується втратою апетиту, нудотою, блювотою, болями в животі, головним болем, а у важких випадках тетанічними судорогами [2, 4]. Введення такого розчину гідрокарбонату натрію викликає різке збільшення рН крові, що пояснюється стрибкоподібним незбалансованим збільшенням концентрації іонів гідрокарбонат-йонів при відносному дефіциті вуглекислоти, що виникає.

Найбільш близькими аналогами корисної моделі є нижченаведені наступні лікарські засоби. Сода-буфер® виробництва ТОВ «Юрія-Фарм», Україна [реєстраційне посвідчення UA/5656/01/01 від 15.12.2006 р.]. Склад аналогу: діюча речовина - натрію гідрокарбонат - 42г; допоміжні речовини - динатрію едетат - 0,2г, вуглецю діоксид - до рН 7,3 - 7,8, вода для ін'єкцій - до 1л. Ще одним аналогом корисної моделі є Натрію бікарбонат, 8,4% розчин для інфузій по 20 і 200мл виробництва фірми «Ліквор» (Вірменія) [реєстраційне посвідчення №ЛСР-001057/08 від 26.02.2008 р.]. Склад аналога виро-

(13) U
(11) 50247
(19) UA

ництва компанії фірми «Ліквор» (Вірменія): діюча речовина - натрію гідрокарбонат - 84г; допоміжні речовини: вода для ін'єкцій - до 1л. Такі засоби забезпечують корекцію ацидозу, який гостро розвивається, при одночасному збільшенні лужних резервів крові.

Відомо, що для хімічної стабілізації розчинів натрію гідрокарбонату з метою запобігання утворення осаду кальцію карбонату використовуються наступні технологічні прийоми стабілізації: додавання стабілізатора динатрію едетату в оптимальній концентрації; насичення розчину вуглецю діоксидом до певного значення pH [3; 4]. Однак, додавання до лікарського засобу динатрію едетату (в якості допоміжної речовини) та насичення препарату вуглецю діоксидом газом не є безпечним для людського організму. Настанова з якості 42-3.1:2004 «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка» вимагає пояснення вибору допоміжних речовин, включаючи їх концентрацію та характеристики, що можуть вплинути на функціональні характеристики препарату. Має бути надане пояснення функції кожного компонента в складі ЛЗ з обґрунтуванням його включення. У деяких випадках слід розглянути й обґрунтувати кількісний вміст допоміжних речовин у складі ЛЗ [5].

Динатрію едетат у фармацевтичному виробництві використовується як хелатор і антиоксидант-синергіст. Проте динатрію едетат не є фармакологічно індивідуальний. Завдяки високій аффіності до йонів кальцію, динатрію едетат використовується у медичній практиці для лікування станів гіперкальціємії. З йонами кальцію він утворює стабільні розчинні комплекси, які виводяться нирками.

Одним із серйозних побічних ефектів від внутрішньовенного введення динатрію едетату є гіпокальціємія, наслідками якої можуть бути тетанія, конвульсії, респіраторна (дихальна) зупинка, серцеві аритмії. Крім цього, едетати повинні з обережністю застосовуватися у пацієнтів з туберкульозом, погіршеною серцевою функцією або з випадками епілептичних нападів в анамнезі. Едетати є протипоказані при нирковій недостатності [6].

Тому недоліком аналогу «Сода-буфер®» виробництва ТОВ «Юрія-Фарм» є широкий діапазон pH, що створює незручності у процесі виготовлення розчину, а також завищений вміст динатрію

едетату в лікарському засобі, що не є безпечним для людського організму. Недоліком аналогу Натрію бікарбонат, 8,4% розчин для інфузій по 20 і 200мл виробництва фірми «Ліквор» (Вірменія) є відсутність едетатів, що збільшує ймовірність випадання осаду, а також відсутність вуглецю діоксиду, що також збільшує ймовірність випадання осаду та виникнення некомпенсованого алкалозу.

В основу корисної моделі було поставлено завдання зменшення вмісту динатрію едетату та підбір оптимальної концентрації вуглецю діоксиду в якості допоміжних речовин при одночасному збереженні хімічної стабільності розчину у пляшках з обробленою поверхнею, виготовлених із скла марки МТО. Динатрію едетат в корисну модель вводиться як хелатор для зв'язування йонів кальцію та магнію, які можуть бути в субстанції натрію гідрокарбонату та вимиватися зі скла пляшок. Вуглецю діоксид вводиться з метою підвищення хімічної стабільності лікарського засобу, а також для надання йому буферних властивостей з метою зменшення ймовірності виникнення алкалозу, інколи некомпенсованого, при внутрішньовенному введенні інфузійного розчину натрію гідрокарбонату [2].

Поставлене завдання вирішувалося експериментально шляхом підбору концентрації активно діючої речовини при одночасному підборі зменшеної кількості допоміжних речовин з метою забезпечення стабільності властивостей та досягнення можливості його довготривалого зберігання. Препарат для лікування метаболічного ацидозу, що містить у складі натрію гідрокарбонат, динатрію едетат та вуглецю діоксид, відрізняється тим, що його компоненти взяті в наступному співвідношенні:

Діюча речовина: натрію гідрокарбонат - 40-84г;

Допоміжні речовини:

- динатрію едетат - 0,15-0,33г

- вуглецю діоксид - до pH 7,7 - 7,9

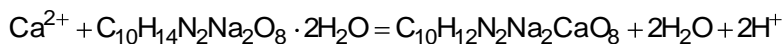
- вода для ін'єкцій - до 1л.

Співвідношення кількісного вмісту компонентів, що входять до складу препарату, в межах значень, що заявляються, було встановлено експериментально.

Приклад 1.

Вміст динатрію едетату розраховували, виходячи з нижче наведеного хімічного рівняння:

$$4 \cdot 10^{-4} \text{ г / 100 мл} \quad X$$



$$40 \text{ г / моль}$$

$$372,2 \text{ г / моль}$$

$$X = 372,2 \cdot 4 \cdot 10^{-4} : 40 = 37 \cdot 10^{-4} \text{ г / 100 мл} = 0,0037 \%$$

З метою зміщення рівноваги вправо, а також враховуючи експериментальні дані щодо зв'язування динатрію едетату йонами кальцію та магнію, які вимиваються зі скла під час стерилізації та протягом зберігання, вміст динатрію едетату збільшуємо до концентрації 0,0150-0,0165%.

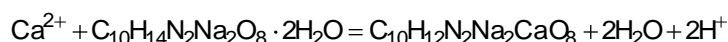
При pH 7,7-7,9 співвідношення натрію гідрокарбонату до вуглецю діоксиду згідно рівняння Гендерсона-Гассельбаха становить 60:1-40:1 [7].

Спосіб приготування препарату для усунення метаболічного ацидозу здійснюють наступним чином: до розрахованого об'єму води для ін'єкцій додають зважену кількість натрію гідрокарбонату і динатрію едетату. Наприклад, для 2000л розчину,

маса натрію гідрокарбонату становить $0,040 \text{ кг/л} \cdot V = 0,04 \cdot 2000 = 80 \text{ кг}$, а маса динатрію едетату $0,1575 \text{ г/л} \cdot 2000 = 315 \text{ г}$. Далі у реактор через отриманий розчин гідрокарбонату натрію пропускають вуглецю діоксид, періодично вимірюючи рН розчину. При досягненні рН 7,7-7,9 розчин фільтрують й розливають у пляшки. Періодично протягом розливу проводять вимірювання рН в пляшках. При підвищенні рН вище за 8,0, знову

$$8,4 \cdot 10^{-4} \text{ г/100мл}$$

X



40 г / моль

372,2 г / моль

$$X = 372,2 \cdot 8,4 \cdot 10^{-4} : 40 = 37 \cdot 10^{-4} \text{ г/100мл} = 0,0078 \%$$

З метою зміщення рівноваги вправо, а також враховуючи експериментальні дані щодо зв'язування динатрію едетату йонами кальцію та магнію, які вимиваються зі скла під час стерилізації та протягом зберігання, вміст динатрію едетату збільшуємо до концентрації 0,027-0,033%.

При рН 7,7-7,9 співвідношення натрію гідрокарбонату до вуглецю діоксиду згідно рівняння Гендерсона-Гассельбаха становить 60:1-40:1 [7].

Спосіб приготування препарату для усунення метаболічного ацидозу здійснюють наступним чином: до розрахованого об'єму води для ін'єкцій додають зважену кількість натрію гідрокарбонату і динатрію едетату. Наприклад, для 2000 л розчину, маса натрію гідрокарбонату становить $0,084 \text{ кг/л} \cdot V = 0,084 \cdot 2000 = 168 \text{ кг}$, а маса динатрію едетату $0,315 \text{ г/л} \cdot 2000 = 630 \text{ г}$. Далі у реактор через отриманий розчин гідрокарбонату натрію пропускають вуглецю діоксид, періодично вимірюючи рН розчину. При досягненні рН 7,7-7,9 розчин фільтрують й розливають у пляшки. Періодично протягом розливу проводять вимірювання рН в пляшках. При підвищенні рН вище за 8,0, знову проводять насичення розчину вуглецю діоксидом у реакторі до рН 7,7-7,9. Закупорені пляшки стерилізують при температурі 111°C протягом 30-45хв. або при 121°C протягом 15хв. рН розчинів після стерилізації знаходиться в межах від 7,4 до 8,5.

Завдяки оптимальним кількостям динатрію едетату та вуглецю діоксиду при одночасному збереженні хімічної стабільності розчину з концентрацією натрію гідрокарбонату від 4% до 8,4% під час термічної стерилізації та зберігання у звичайних умовах корисна модель застосовується при таких захворюваннях (що супроводжуються метаболічним ацидозом), як інтоксикація різної етіології, тяжкий післяопераційний період, значні опіки, шок, діабетична кома, довготривала діарея, нестримне блювання, гострі масивні крововтрати, тяжкі ураження печінки та нирок, довготривалі лихоманкові стани, тяжка гіпоксія новонароджених. Характерною особливістю корисної моделі - препарату для лікування метаболічного ацидозу - є зменшення ризику виникнення алкалозу, гіпокальціємії та тетанічних судом при передозуванні. За рахунок значного зниження рівня динатрію едетату

проводять насичення розчину вуглецю діоксидом у реакторі до рН 7,7-7,9. Закупорені пляшки стерилізують при температурі 111°C протягом 30-45хв. або при 121°C протягом 15хв. рН розчинів після стерилізації знаходиться в межах від 7,4 до 8,5.

Приклад 2.

Вміст динатрію едетату розраховували, виходячи з нижче наведеного хімічного рівняння:

ймовірність виникнення побічних реакцій, пов'язаних з гіпокальціємією, також набагато зменшується. За рахунок наявності вуглецю діоксиду ймовірність виникнення некомпенсованого алкалозу зменшується, так як натрію гідрокарбонат й вуглецю діоксид є компонентами потужної буферної системи [7].

Дослідження, проведені на кролях і мишах у фармакологічній лабораторії заявника корисної моделі, а також дослідження за показником «Стерильність» показали, що згідно описаної технології отримуємо препарат, який відповідає вимогам за показниками «Стерильність», «Пірогени» й «Аномальна токсичність».

Таким чином, на підставі вищевикладеної інформації та достовірних даних можна стверджувати, що корисна модель, Препарат для лікування метаболічного ацидозу, що містить натрію гідрокарбонат, динатрію едетату та вуглецю діоксид, є безпечним для людського організму препаратом при збереженні його хімічної стабільності.

1. В.Н. Солопов, И.В. Луничкина. Эндобронхиальная терапия у больных хроническим бронхитом. Кафедра внутренних болезней (зав. - акад. АМН СССР А. Г. Чучалин) педиатрического факультета 2 ММИ, кафедра внутренних болезней № 1 (зав. - проф. Г.В. Трубников) Алтайского медицинского института.

2. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. Т.2.- 14-е изд., перераб., испр. и доп.- М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2000.-608 с.

3. Асептичні лікарські форми: Екстемпоральна рецептура: Методичні рекомендації / О.І. Тихонов, Л.В. Бондарева, Т.Г. Ярних, Н.Ф. Орловецька та ін.; За ред. О.І. Тихонова і Т.Г. Ярних.- Х.: Вид-во НФаУ; Оригінал, 2005.-184 с-7

4. Практикум з аптечної технології ліків (І.М. Перцев, Л.Д. Шевченко, Р.К. Чаговець.- Х.: Прапор, 1995.-303 с

5. Настанова з якості 42-3.1:2004 «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка», Київ, 2004. - 16с.

6. Martindale. The complete drug reference. Thirty-third edition. Edited by Sean C Sweetman. BPharm, MRPharmS.- 2002.

7. Инфузионная терапия и клиническое питание / Под ред. проф. Г.Н. Хлябича. - Фирма Фрезениус, 1992. - 795 с.

8. Тараненко Л.М., Григоренко В.К., Непорада К.С. Функціональна біохімія. Підручник для студентів стоматологічного факультету (видання друге) / За ред.. Л.М. Тараненко.-Вінниця: Нова книга, 2007.- 384 с

9. Bicarbonate therapy improves growth in children with incomplete distal renal tubular acidosis / Sharma A.P., Singh R.N., Yang C. et al / *Pediatr. Nephrol.*-2009.-№4.

10. Sodium bicarbonate versus THAM in ICU patients with mild metabolic acidosis / Hoste E.A., Colpaert K., Vanholder R.C. et al // *J. Nephrol.*-2005.-№3.-P. 303-307.