

Изобретение относится к медицине, а именно к инфузионным солевым растворам, обладающим детоксицирующими свойствами за счет проявления антигипоксических, антиоксидантных и гепатопротекторных свойств.

Известны широко применяемые в медицинской практике солевые инфузионные растворы: 0,9% изотонический раствор хлорида натрия, раствор «Дисоль» (0,6% хлорида натрия, 0,2% ацетата натрия), «Трисоль» (0,5% хлорида натрия, 0,1% хлорида калия, 0,2% гидрокарбоната натрия), «Квартасоль» (0,6% хлорида натрия, 0,15% хлорида калия, 0,1% гидрокарбоната натрия, 0,20% ацетата натрия), раствор Рингера-Локка (0,9% хлорида натрия, 0,2% гидрокарбоната натрия, 0,2% хлорида кальция, 0,2% хлорида калия, 0,1% раствора глюкозы) (Машковский М.Д. Лекарственные средства. Изд. 13-е, Харьков: Торинг, 1997, т. 2, с. 143-146).

Детоксицирующая активность этих инфузионных растворов обусловлена главным образом за счет нормализации электролитного баланса организма, усилением диуреза с удалением эндотоксинов с мочой через почки.

Известные инфузионные растворы не устраняют гипоксических явлений в организме, возникающих при интоксикации, и не оказывают существенного влияния на детоксицирующую функцию печени.

В настоящее время в биологии и медицине в качестве биологически активного вещества, обладающего широким спектром фармакологических свойств, предлагают использовать янтарную кислоту и ее различные производные - сукцинаты (Янтарная кислота в медицине, пищевой промышленности и сельском хозяйстве. Сборник научных трудов под редакцией М.Н. Кондрашевой, - Пушино, ОНТИ РАМН, 1996, 300 с.; патент России № 2043101 «Способ повышения адаптации человека при физической нагрузке», МКИ: А 61К 31/20 от 02.11.93).

Янтарная кислота и сукцинаты также широко используются в качестве компонента препаратов адаптогенного характера и пищевых добавок (Булдаков А.С. Пищевые добавки. Справочник, - Санкт-Петербург: "VG", с. 75.; патент России № 2012350 «Средство для снятия алкогольного опьянения», МКИ: А 61К35/78 от 17.05.93; патент России № 2032421 «Стимулирующее и тонизирующее средство», МКИ: А 61К 35/78 от 27.12.93; патент России № 2056842 «Сукцинат для лечения внутриутробной патологии, связанной с гипоксией и инфекцией», МКИ: А 61К 31/19 от 30.06.92.; заявка Японии 56-125,313 «Лекарственный препарат», МКИ: А 61К 31/19 от 09.03.80; патент России № 2039556 «Фармацевтическая композиция противоалкогольного, стимулирующего энергетический обмен, кислотообразующую и секреторную функцию слизистого желудка, радиопротективного и противохолерного действия, способ профилактики и лечения алкогольного абстинентного

синдрома, способ стимуляции и диагностики кислотообразующей и секреторной функции желудка и способ защиты от радиационного поражения теплокровных животных», МКИ: А 61К 31/19 от 07.07.93).

Известны также различные сукцинаты, обладающие гепатопротекторной активностью (Патент США 4,320,146 «Лечение заболеваний печени и почек солями арнитина или оргинина с кетокислотами, имеющими разветвленные цепи», МКИ: А 61К 31/22, А 61К 31/195 от 02.10.80; патент Японии 09/188,664 «Получение производных алкилтиоянтарной кислоты для лечения болезней печени и почек», МКИ: С 07С 323/51 от 22.07.97).

Известно также, что сукцинат натрия в комбинации с естественным метаболитом адеинозином и ферментом Цитохром Р используется в качестве антигипоксанта в комплексных противокатарактальных глазных каплях «Офтан-Катахром» и «Витафакол» (Справочник ВИДАЛЬ - М., Астрофармсервис, 1998, с. 132,490).

В настоящее время в патентной и научно-технической литературе неизвестны инфузионные растворы, содержащие в качестве компонента в составе янтарную кислоту или ее соли - сукцинаты.

Ближайшим аналогом заявляемого соединения по фармакологическому действию и медицинскому назначению является солевой инфузионный раствор «Мафусол» (Патент России № 1630043, приоритет от 01.06.84, опубликован 28.02.94), содержащий мас. %: 0,55-0,65 хлорида натрия, 0,025-0,035 хлорида калия, 0,005-0,015 хлорида магния и 1,2-1,4 фумарата натрия в качестве биологически активного компонента. Активный компонент в прототипе - фумарат натрия - получают непосредственно в процессе приготовления инфузионного раствора из расчетных количеств фумаровой кислоты и едкого натра.

«Мафусол» обладает детоксицирующими свойствами за счет нормализации водно-электролитического баланса и слабого антигипоксического эффекта. Прототип не нормализует детоксицирующую функцию печени. Кроме того, известно, что фумарат натрия (Европейский индекс Е 365) обладает токсичностью и его суточная доза не должна превышать 6 мг/кг веса (Булдаков А.С. Пищевые добавки. Справочник. - Санкт-Петербург, «VG», 1996, с. 75).

Соответственно, учитывая содержание фумарата натрия в «Мафусоле»-1,2-1,4 мас. % и средний вес человека 70 кг, безопасная суточная доза солевого инфузионного раствора не должна превышать 33 мл, в то время как при тяжелых формах интоксикации (сепсис, ожоги, химиотерапия опухолей) необходимый суммарный суточный объем вводимых инфузионных растворов может достигать 10 л.

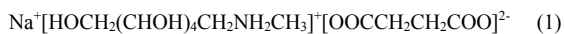
Существенным недостатком «Мафусола» является высокая осмолярность данного раство-

ра, равная 480-490 мосмоль/л, в то время, как осмолярность плазмы крови составляет всего 290-310 мосмоль/л. Такая высокая осмолярность «Мафусола» резко ограничивает скорость инфузии и терапевтическое применение ввиду возможных негативных реакций организма в виде резкого скачка давления, спазма сосудов, отека легких и головного мозга при увеличении скорости инфузии.

Таким образом, препарат «Мафусол» мало пригоден для применения в интенсивной терапии и в реанимации ввиду потенциальной опасности развития токсических явлений в организме больного при введении больших доз инфузионного раствора.

Задача изобретения - создание детоксицирующего солевого инфузионного раствора, обладающего антигипоксической, антиоксидантной и гепатопротекторной активностью при низкой токсичности и имеющего осмолярность, близкую к осмолярности плазмы крови.

Решение поставленной задачи достигается тем, что инфузионный раствор, содержащий хлориды натрия, калия и магния, растворитель и биологически активный компонент, а в качестве растворителя содержит воду для инъекций, а в качестве биологически активного компонента натрия глюкамина сукцинат (номенклатурное название: N-(1-дезоксид-глюцитол-1-ил)-N-метиламмония-натрия сукцинат) общей формулы:



при следующем соотношении компонентов, мас. %:

Хлорид натрия	0,4-0,6
Хлорид магния	0,011-0,013
Хлорид калия	0,027-0,033
Натрия глюкамина сукцинат	1,4-1,6
Вода для инъекций	Остальное

Заявляемый инфузионный раствор в процессе детоксикации организма позволяет не только нормализовать водно-электролитный баланс, но и существенно снизить гипоксию органов и тканей, а также усилить выделение токсинов клетками печени (гепатопротекторная активность).

Кроме того, заявляемый препарат обладает выраженным антиоксидантным действием, защищая мембраны клеток организма от свободно-радикальных частиц, возникающих в процессе интоксикации.

В заявляемом растворе гепатопротекторная функция и выраженное антигипоксическое и антиоксидантное действия обусловлены за счет использования в качестве активного компонента натрия глюкамина сукцината формулы (1).

Пример конкретного получения «Реамберина».

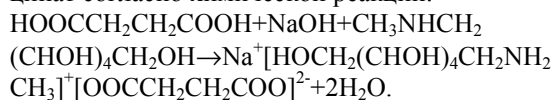
Активный компонент заявляемого инфузионного раствора натрия глюкамина сукцинат получается непосредственно в процессе приготовления инфузионного раствора путем растворения расчетных количеств янтарной кислоты, едкого натра и N - метилглюкамина в воде для инъекций. Например, берут:

5,28 г янтарной кислоты $\text{HOOCCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$, ГОСТ 6341-75, х. ч.,

8,73 г N - метилглюкамина $[\text{CH}_3\text{NHCH}_2(\text{CHON})_4\text{CH}_2\text{OH}]$, (Ф.С. 42-2265-97),

1,8 г едкого натра

и растворяют в 900 мл воды. При этом образуется активное вещество натрия глюкамина сукцинат согласно химической реакции:



Физико-химические свойства натрия глюкамина сукцината приведены в таблице 1.

Затем к полученному раствору добавляют 6,0 г хлорида натрия, 0,12 г хлорида магния и 0,3 г хлорида калия, доводят объем полученного раствора до 1000 мл водой для инъекций, раствор фильтруют через стерилизующий фильтр типа «Сарториус», герметически закрывают и выдерживают в автоклаве 20 мин при 120° С.

Полученный раствор имеет следующий состав (мас. %):

Хлорид натрия	0,5
Хлорид магния	0,012
Хлорид калия	0,03
Натрия глюкамина сукцинат	1,5
Вода для инъекций	Остальное

Количественный и качественный состав инфузионного раствора был подобран заявителем экспериментально таким образом, чтобы:

1) соотношение ионов калий - натрий - магний было близким к естественной концентрации в плазме крови человека;

2) осмолярность полученного раствора была близка к осмолярности плазмы крови и находилась в пределах 310-320 мосмоль/л;

3) раствор при этом обладал высокой детоксицирующей активностью за счет проявления антигипоксических, антиоксидантных и гепатопротекторных свойств.

Полученный детоксицирующий инфузионный раствор «Реамберин» не обладает мутагенным, тератогенным, эмбриотоксическим, аллергенным и иммунотоксическим действием. Острая токсичность LD_{50} «Реамберина» при парентеральном введении составляет 5600 мг/кг массы в пересчете на активное вещество натрия глюкамина сукцинат, в то время как острая токсичность активного компонента «Мафусола» на основе фумарата натрия составляет 640 мг/кг массы. Таким образом, заявляемый препарат в 8,75 раза менее токсичен, чем «Мафусол» в условиях острого опыта.

Изучение фармакологической активности раствора «Реамберин» проведено в эксперименте на различных видах животных по сравнению с прототипом «Мафусол» и с солевым изотоническим раствором хлорида натрия, при этом выявлен широкий спектр фармакологической активности в сочетании с низкой токсичностью и хорошей переносимостью.

Опыт А. Изучение эффективности при острой кровопотере.

В качестве экспериментального состава использовали раствор «Реамберин», содержащий 1,5% натрия глюкамина сукцината.

Эффективность «Реамберина» в качестве солевого плазмозамещающего инфузионного раствора в остром опыте проводили на 64 линейных крысах Вистар (4 группы по 16 животных).

У всех животных тонкой иглой медленно отбирали кровь из сердца в объеме 10 мл. У первой группы животных (контрольной) никакой терапии после забора крови не проводили.

Животным второй, третьей и четвертой групп сразу после забора крови внутрибрюшинно вводили по 5 мл соответственно «Реамберина», «Мафусола» или 0,9% физиологического раствора хлорида натрия. За животными всех групп вели наблюдение в течение 24 ч после введения препаратов, оценивая выживаемость каждые шесть часов. Эффективность препаратов оценивали по проценту выживаемости в течение суток.

Данные по изучению препарата при острой кровопотере представлены в табл.2.

Как видно из данных, приведенных в таблице 2, максимальная эффективность - 24-часовая выживаемость при острой кровопотере - наблюдалась у «Реамберина» (37,5%), по сравнению с «Мафусолом» (25,0%) и изотоническим раствором хлорида натрия (18,75%).

Опыт Б. Детоксицирующая активность.

Детоксицирующую активность «Реамберина» в сравнении с «Мафусолом» и 0,9%-м изотоническим раствором хлорида натрия исследовали на модели летального отравления гепатотоксином - четыреххлористым углеродом на 48 линейных крысах Вистар. В качестве экспериментального состава использовали «Реамберин», содержащий 1,5% натрия глюкамина сукцината.

Четыреххлористый углерод вводили ежедневно в сублетальной дозе 2 мг/кг в 2 мл физиологического раствора подкожно животным трех групп в течение 7 дней. В четвертой группе четыреххлористый углерод не вводили (контроль).

В первой группе (14 животных) за два часа до введения гепатотоксина вводили «Реамберин» внутрибрюшинно в объеме 2 мл.

Во второй группе (14 животных) за два часа до введения гепатотоксина вводили внутрибрюшинно «Мафусол» в объеме 2 мл.

В третьей группе (14 животных) за два часа до введения гепатотоксина вводили внутрибрюшинно 0,9% изотонический раствор хлорида натрия в объеме 2 мл.

За всеми группами животных наблюдали в течение 10 дней от начала опыта. Через 10 дней оценивали детоксицирующую активность «Реамберина» по сравнению с «Мафусолом» и 0,9% изотоническим раствором хлорида натрия по выживаемости животных. Экспериментальные данные опыта представлены в табл. 3.

Как видно из данных, представленных в табл. 3, «Реамберин» оказывал гораздо более выраженное детоксицирующее действие при отравлении четыреххлористым углеродом, чем «Мафусол» или 0,9% изотонический раствор хлорида натрия: процент выживаемости крыс при введении раствора «Реамберина» был на 14,28% выше, чем у «Мафусола» и на 28,57% выше, чем у изотонического раствора хлорида натрия.

Опыт В. Гепатопротекторная и антиоксидантная активности.

Общеизвестно, что соли аммония являются мощными нейро- и гепатотоксинами. Их действие основано на обратимых изменениях энергетического обмена в клетках органов животного.

Опыт по изучению гепатопротекторной активности «Реамберина» проводили на 46 линейных крысах Вистар, разделенных на 4 группы животных. В качестве экспериментального состава использовали «Реамберин», содержащий 1,5% натрия глюкамина сукцината.

В первой группе животных в течение 7 дней вводили внутрибрюшинно хлорид аммония однократно в суточной дозе 125 мг/кг (1/3 ЛД₅₀) в двух мл 0,9 %-го изотонического раствора хлорида натрия.

Во второй группе хлорид аммония вводили аналогично в 2 мл «Реамберина».

В третьей группе хлорид аммония вводили аналогично в 2 мл «Мафусола».

В четвертой (контрольной) группе крысам вводили только 0,9%-й изотонический раствор хлорида натрия.

За всеми группами животных вели наблюдение в течение 10 дней, отмечали 7 - дневную и 10 - дневную выживаемость. Оставшихся в живых животных в группах забивали электроток и в печени определяли распределение внутриклеточных метаболитов, отражающих степень поражения печени: пирувата, 3-Д-гидроксибутирата, оксоглутарата, фосфоенолпирувата, креатинфосфата, АТФ.

Степень жировой инфильтрации печени оценивали по содержанию гликогена, а пигментообразующую функцию - по содержанию билирубина в сыворотке крови. Антиоксидантную активность оценивали по содержанию продукта окисления клеточных мембран - малонового диальдегида.

Все биохимические исследования проводились по стандартным методикам (Справочник по клиническим лабораторным методам исследования под ред. Кост Е.А. - М., Медицина, 1975).

Полученные экспериментальные данные обрабатывались методами математической статистики с использованием критерия Стьюдента и Вилкоксона - Манна - Уитни при $P < 0,05$.

Результаты, полученные в опыте, представлены в табл. 4.

Как видно из данных, представленных в табл. 4, «Реамберин» в большей степени, чем «Мафусол» способствует сохранению биохимических показателей функционирования печени и ее пигментообразующей функции, на модели химической интоксикации хлористым аммонием, что свидетельствует о выраженной гепатопротекторной активности. Так, например, как видно из строки 5 табл. 4, содержание билирубина при совместном применении «Реамберина» с хлористым аммонием близко к норме (контрольная группа). Содержание билирубина при применении «Мафусола» и изотонического раствора ниже нормы, что говорит о подавлении функции пигментообразования и общих нарушениях функции печени. О нормализации работы печени свидетельствуют и биохимические показатели, в частности, содержание гликогена, пирувата, 3-Д-гидроксибутирата, оксоглутарата, фосфоенолпирувата, креатинфосфата и АТФ. Все эти показатели при использовании раствора «Реамберина» имеют значения, близкие к показателям нормы в контрольной группе.

О мембраностабилизирующем действии «Реамберина», антиоксидантной активности свидетельствует более низкое содержание основного продукта перекисного окисления липидов - малонового диальдегида - в клетках печени по сравнению с «Мафусолом» и, тем более, с изотоническим раствором.

Опыт Г. Антигипоксическая активность «Реамберина».

Острую гистотоксическую гипоксию моделировали на крысах с использованием известного тканевого яда - фторида натрия, блокирующего тканевое дыхание на уровне гликолиза.

Опыт проводили на 48 линейных крысах Вистар. В качестве экспериментального состава

использовали «Реамберин», содержащий 1,5% натрия глюкамина сукцината.

В первой группе из 16 животных вводили фторид натрия внутривенно в дозе 50 мг/кг в 5 мл 0,9 %-го изотонического раствора хлорида натрия (контроль).

Во второй группе из 16 крыс вводили фторид натрия в дозе 50 мг/кг в 5 мл «Реамберина».

В третьей группе из 16 крыс вводили фторид натрия в дозе 50 мг/кг в 5 мл «Мафусола». По мере всасывания фторида натрия происходило блокирование тканевого дыхания и животные погибали.

Об антигипоксической активности «Реамберина» в сравнении с «Мафусолом» судили по средней продолжительности жизни крыс. Экспериментальные данные по опыту представлены в табл. 5.

Таким образом, «Реамберин» оказывает более выраженную антигипоксическую активность, увеличивая продолжительность жизни на модели гистотоксической гипоксии на 77% по сравнению с контролем, тогда как «Мафусол» только на 33%.

Учитывая, что инфузионные растворы используются в терапии неотложных состояний, и часто необходимо не только капельное, но и струйное введение инфузионного раствора, заявителем были экспериментально установлены пределы оптимального содержания основного активного компонента - натрия глюкамина сукцината для создания раствора с осмолярностью, близкой к осмолярности плазмы крови в пределах 300-350 мосмоль/л.

Такая осмолярность «Реамберина» позволяет вводить больным любой необходимый объем инфузионного раствора.

Экспериментальные данные по осмолярности «Реамберина», представленные в табл. 6, показывают, что оптимальным является содержание натрия глюкамина сукцината в пределах 1,4-1,6%.

Таким образом, заявляемый детоксицирующий инфузионный раствор «Реамберин» обладает антигипоксической, антиоксидантной и гепатопротекторной активностями благодаря наличию нового биологически активного компонента - натрия глюкамина сукцината.

Таблица 1. Физико-химические свойства натрия глюкамина сукцината

№ пп	Параметр	Значение
1	Внешний вид	Аморфное гигроскопичное вещество белого цвета
2	Растворимость	Хорошо растворимо в воде, диметилформамиде, диметилсульфоксиде, малорастворимо в спиртах, не растворимо в ацетоне, эфире, бензоле, хлороформе
3	Температура плавления, °С	69 - 70 (с разложением)
4	Ультрафиолетовый спектр, нм	Прозрачен
5	Спектр ПМР(DMSO-d ₆) м.д.	2,25с(3Н ₁ СН ₃), 2,35с(4Н ₁ СН ₂), 2,52л(2Н ₁ СН ₂), 3,45М(6Н ₁ СН)
6	Спектр ЯМР ¹³ С(DMSO-d ₆) м.д.	28,2(СН ₂), 34,2(СН ₃), 52,5(СН ₂), 63,8(СН), 70,2(СН), 70,5(СН), 71,0(СН), 71,4(СН), 173,5(СООН)
7	Брутто-формула	C ₁₁ H ₂₂ NO ₉ Na
8	Элементный анализ	Найдено, %: С 39,86; Н 7,36; N 4,07; О 43,04 Вычислено, % С 39,40; Н 6,91; N 4,17; О 42,93
9	Молекулярная масса	Найдено: 339 (криоскопически в диметилсульфоксиде) Вычислено: 335,3

Таблица 2 Плазмозамещающий эффект «Реамберина»

Препарат	-	«Реамберин»	«Мафусол»	0,9% р-р хлорида натрия
Число крыс в опыте	16	16	16	16
Число выживших крыс в течение 6 ч	14	16	16	14
Число выживших крыс в течение 12 ч	2	9	4	6
Число выживших крыс в течение 18ч	0	7	4	3
Число выживших крыс в течение 24 ч	0	6	4	3
Процент выживаемости в течение 24 ч	0	37,50	25,00	18,75

Таблица 3. Детоксицирующая активность «Реамберина»

Препарат	«Реамберин»	«Мафусол»	Изотонический 0,9% р-р хлорида натрия	Контроль
Число животных в опыте	14	14	14	6
Число выживших животных за 7 дней	9	7	6	6
Число выживших животных за 10 дней	6	4	2	6
Процент выживаемости за 10 дней	42,8	28,57	14,28	100

Таблица 4. Гепатопротекторная и антиоксидантная активность «Реамберина»

Препарат	0,9% изотонический р-р хлорида натрия + хлорид аммония 125 мг/кг	«Реамберин» + хлорид аммония 125 мг/кг	«Мафусол» + хлорид аммония 125 мг/кг	0,9% изотонический р-р хлорида натрия (контроль)
Число крыс в опыте	12	12	12	10
Число крыс, выживших на 7-й день	10	12	12	10
Число крыс, выживших на 10-й день	7	12	12	10
% 10-дневной выживаемости	58,3	100	100	100
Билирубин в сыворотке крови, мкМ/л	2,5 ± 0,61	6,2 ± 0,3	4,8 ± 0,7	7,8 ± 1,3
Гликоген в печени, %	46,3 ± 1,9	29,9 ± 2,8	36,7 ± 8,5	29,2 ± 0,5
Пируват в печени, моль/г	49,2 ± 6,5	77,4 ± 8,3	62,7 ± 3,9	85,7 ± 1,1
3-Д-гидроксипируват в печени, нмоль/г	48,8 ± 3,2	98,6 ± 9,9	92,4 ± 8,5	156,3 ± 8,6
Оксоглутарат в печени, нмоль/г	21,7 ± 2,4	91,2 ± 4,9	89,6 ± 12,9	86,4 ± 7,2
Фосфоенолпируват, нмоль/г	106,8 ± 12,3	72,7 ± 4,6	93,6 ± 6,7	78,4 ± 1,2
Креатинфосфат, мкМ/г	0,92 ± 0,05	2,2 ± 0,14	1,74 ± 0,22	2,4 ± 0,08
АТФ, нмоль/г	659 ± 16	1490 ± 42	1376 ± 66	1806 ± 45
Малоновый диальдегид, нмоль/г	5,7 ± 0,68	3,2 ± 0,46	4,9 ± 0,9	2,2 ± 0,7

Таблица 5. Антигипоксическая активность «Реамберина»

Препарат	0,9 % изотонический р-р хлорида натрия + фторид натрия (контроль)	«Реамберин» + фторид натрия	«Мафусол» + фторид натрия
Число животных в опыте	16	16	16
Число выживших крыс	0	0	0
Средняя продолжительность жизни, мин	48 ± 4	85 ± 6	64 ± 6
Продолжительность жизни по отношению к контролю, %	100	177	133

Таблица 6. Зависимость величины осмолярности от содержания активного вещества в растворе «Реамберина»

Содержание натрия глюкамина сукцината, мас. %	Осмолярность «Реамберина», мосмоль/л	Комментарии
1,0	260	Гипоосмолярный раствор
1,4	300	Осмолярность, близкая к осмолярности плазмы крови
1,5	320	Осмолярность, близкая к осмолярности плазмы крови
1,6	350	Осмолярность, близкая к осмолярности плазмы крови
2,0	430	Гиперосмолярный раствор
6,0	580	Гиперосмолярный раствор

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Детоксирующий инфузионный раствор, содержащий хлориды натрия, калия и магния, растворитель и биологически активный компонент, отличающийся тем, что в качестве растворителя содержит воду для инъекций, а в качестве биологически активного компонента содержит натрия глюкамина сукцинат общей формулы:



при следующем соотношении компонентов, мас. %:

Хлорид натрия	0,4-0,6
Хлорид магния	0,011-0,013
Хлорид калия	0,027-0,033
Натрия глюкамина сукцинат	1,4-1,6
Вода для инъекций	Остальное

