

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201792534** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2018.05.31

(22) Дата подачи заявки
2016.06.17

(51) Int. Cl. *A61K 47/24* (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 31/661 (2006.01)
A61K 33/06 (2006.01)
A61K 33/10 (2006.01)
A61K 33/42 (2006.01)
A61P 7/08 (2006.01)

(54) **ДИАЛИЗИРУЮЩИЙ ИЛИ ЗАМЕЩАЮЩИЙ РАСТВОР, СОДЕРЖАЩИЙ
ОРГАНИЧЕСКИЙ СЛОЖНЫЙ ЭФИР ФОСФОРНОЙ КИСЛОТЫ**

(31) **10 2015 007 842.9**

(32) **2015.06.18**

(33) **DE**

(86) **PCT/EP2016/001023**

(87) **WO 2016/202462 2016.12.22**

(71) Заявитель:

**ФРЕЗЕНИУС МЕДИКАЛ КЭР
ДОЙЧЛАНД ГМБХ (DE)**

(72) Изобретатель:

**Хупперт Йохен, Матис Паскаль,
Берлих Роберт, Польмайер Роберт
(DE)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к диализирующему или замещающему раствору, содержащему гидрокарбонат-ионы, а также ионы кальция и/или магния, причем диализирующий или замещающий раствор содержит также органический эфир фосфорной кислоты.

A1

201792534

201792534

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-546558EA/045

ДИАЛИЗИРУЮЩИЙ ИЛИ ЗАМЕЩАЮЩИЙ РАСТВОР, СОДЕРЖАЩИЙ ОРГАНИЧЕСКИЙ СЛОЖНЫЙ ЭФИР ФОСФОРНОЙ КИСЛОТЫ

Настоящее изобретение относится к забуференному гидрокарбонатной буферной системой диализирующему или замещающему раствору, содержащему ионы кальция и/или магния, а также органический эфир фосфорной кислоты.

Содержащие ионы кальция или магния диализирующие растворы, забуференные гидрокарбонатной буферной системой, обычно содержат электролиты, буферную систему и глюкозу в физиологически активных концентрациях. В случае диализирующих растворов, которые наряду с ионами кальция или магния содержат также гидрокарбонат-ионы в виде буферной системы, проблема состоит в том, что в некоторых условиях, в частности в случае сравнительно высоких значений рН и повышенных температур, могут образовываться труднорастворимые карбонаты, что является нежелательным.

Диализирующие растворы с физиологическим содержанием фосфатов в случае острого диализа применяют для того, чтобы регулировать фосфатный обмен у пациентов и избегать гипофосфатемии. Терапевтически рациональная концентрация фосфатов находится в интервале от 0,60 до 1,45 ммоль/л и предпочтительно от 0,8 до 1,25 ммоль/л и базируется на испытаниях при клиническом применении.

Если содержащий ионы кальция или магния диализирующий раствор, забуференный гидрокарбонатной буферной системой, дополнительно к гидрокарбонат-ионам содержит еще фосфат-ионы, то потенциально добавляется также опасность того, что могут образовываться труднорастворимые фосфатные соединения. Вследствие низкой растворимости осаждение фосфатов щелочноземельных металлов с медицинской точки зрения следует квалифицировать еще более критическим, чем осаждение карбонатов щелочноземельных металлов, и поэтому следует обязательно избегать его.

В частности, повышение значения рН, обусловленное потерей

CO₂ вследствие выделения газов, является ответственным за осаждение карбонатов и фосфатов щелочноземельных металлов. В отношении термодинамики существует максимальное значение pH, до которого диализирующий раствор остается стабильным, т.е. до которого не происходит указанное осаждение. Если в условиях применения увеличивать значение pH диализирующего раствора, например при подаче насосами и нагревании в аппарате для диализа или при хранении, то может быть достигнуто метастабильное состояние. При ослаблении стабильности этого состояния выпадают труднорастворимые карбонаты и/или фосфаты, что может вести к значительным осложнениям при терапии. При этом вследствие низкой растворимости в щелочной среде труднорастворимые фосфаты магния и кальция представляют собой наиболее критические соединения. Карбонаты магния и кальция также представляют собой критические соединения вследствие плохой растворимости в щелочной среде.

Из предшествующего уровня техники известно, что содержащие ионы кальция или магния диализирующие растворы, забуференные гидрокарбонатной буферной системой, готовят в виде отдельных растворов, которые помещают в двухкамерный мешок. Это может быть реализовано также в случае растворов, которые содержат также фосфаты. Готовый для применения диализирующий раствор получают смешиванием содержимого обеих камер. Благодаря приготовлению отдельных растворов в двухкамерном мешке может быть обеспечено раздельное хранение ионов кальция, с одной стороны, и гидрокарбонат- или фосфат-ионов, с другой стороны, и таким образом может быть достигнута повышенная стабильность диализирующего раствора при хранении. Из предшествующего уровня техники известно также, что пленку мешка производят из пленки с барьерной функцией, чтобы противодействовать улетучиванию CO₂ и таким образом препятствовать повышению значения pH в отдельном гидрокарбонат- и в случае необходимости фосфатсодержащем растворе. Тем не менее, несмотря на эту специальную упаковку, значение pH гидрокарбонат- и в случае необходимости фосфатсодержащего диализирующего раствора увеличивается во время длительного хранения, что ведет к тому, что при смешивании обоих отдельных растворов значение pH смешанного раствора, т.е.

готового диализирующего раствора перед его использованием является также повышенным. Чтобы избежать осаждения при смешивании или при применении в аппарате для диализа, необходимо обеспечивать нахождение значения рН гидрокарбонат- и в случае необходимости фосфатсодержащего диализирующего раствора, а также значения рН смеси, полученной из отдельных растворов, в относительно узком интервале.

Таким образом, в основе настоящего изобретения лежит задача, состоящая в том, чтобы содержащий ионы кальция или магния и забуференный гидрокарбонатной буферной системой диализирующий или замещающий раствор, который предпочтительно должен содержать физиологическое количество фосфатов, в еще большей степени улучшить так, чтобы уменьшить вероятность случаев осаждения по сравнению с известными растворами.

Эта задача решается благодаря диализирующему или замещающему раствору с отличительными признаками по п. 1. Согласно этому диализирующий или замещающий раствор по настоящему изобретению содержит гидрокарбонат-ионы, а также ионы кальция и/или магния, причем предусмотрено также, что раствор содержит органический эфир фосфорной кислоты.

Оказалось, что такого рода эфиры могут представлять собой источник фосфатов, который, с одной стороны, быстро воспринимается организмом, с другой стороны, не образует труднорастворимые фосфаты, а раствор, кроме того, даже стабилизируется. Дополнительную стабилизацию диализирующего или замещающего раствора или отдельных растворов, из которых получают диализирующий или замещающий раствор, вероятно следует объяснять тем, что рост кристаллов карбоната кальция и/или магния в стандартизованном диализирующем или замещающем растворе замедляется или даже полностью прекращается благодаря наличию органического эфира фосфорной кислоты. Верхняя граница значения рН, при котором происходит осаждение карбоната, сдвигается дальше в щелочную область, т.е. к более высоким значениям рН. Таким образом, возможные реакции осаждения происходят только при таких высоких значениях рН, которые во время процедуры диализа или во время хранения диализирующего или

замещающего раствора - в случае необходимости в виде отдельных растворов - обычно не достигаются. Таким образом, может быть получен диализирующий или замещающий раствор, являющийся безопасным в применении по истечении всего срока годности препарата, предпочтительно спустя 24 месяца или после более длительного срока. Это обстоятельство дает также значительное преимущество в отношении безопасности при применении диализирующего или замещающего раствора в аппарате для диализа.

Термины "*диализирующий раствор*" и "*замещающий раствор*" в данном случае охватывают как концентраты, которые перед применением требуется разбавлять, так и готовые для применения растворы, которые в качестве таковых могут быть использованы в процедуре диализа. Они охватывают также как диализирующие или замещающие растворы для гемодиализа, гемодиафильтрации и гемофильтрации, так и растворы для перитонеального диализа.

Значение термина "*диализирующий раствор*" в рамках настоящего изобретения относится также к замещающему раствору и наоборот. Таким образом, оба термина представляют собой соответственно взаимозаменяемые выражения как для диализирующего раствора, так и для замещающего раствора.

В случае органического эфира фосфорной кислоты речь может идти, например, об органическом эфире *орто*-фосфорной кислоты и предпочтительно об органическом моноэфире *орто*-фосфорной кислоты.

В одном из вариантов осуществления в случае органического эфира *орто*-фосфорной кислоты речь идет о глицерин-*орто*-фосфате и/или о соли этого вещества и предпочтительно о натриевой соли. Это вещество уже принято в качестве активного вещества, например, при парентеральном питании и также описано в Европейской фармакопее (01/2009:1995). Эта относительно малая молекула может быть быстро метаболизирована с высвобождением *орто*-фосфата. Глицерин-*орто*-фосфат может представлять собой глицерин-2-*орто*-фосфат, глицерин-3-*орто*-фосфат или их смесь.

Органический эфир фосфорной кислоты может содержаться в готовом для применения растворе, например, в концентрации до 3 ммоль/л, предпочтительно до 1,5 ммоль/л, более предпочтительно

до 1,25 ммоль/л и наиболее предпочтительно до 1,2 ммоль/л в расчете на фосфат. При этом органический эфир фосфорной кислоты может содержаться в растворе в минимальной концентрации от 0,5 ммоль/л или больше, предпочтительно от 0,8 ммоль/л или больше и более предпочтительно от 1 ммоль/л или больше в расчете на фосфат. Поскольку в случае органического эфира фосфорной кислоты речь идет о моноэфире, таком как, например, глицерин-орто-фосфат, то концентрация "в расчете на фосфат" соответствует концентрации эфира в целом.

В одном из вариантов осуществления диализирующий или замещающий раствор содержит органический эфир фосфорной кислоты в концентрации от 0,8 до 1,25 ммоль/л и предпочтительно от 1 до 1,2 ммоль/л в расчете на фосфат. Концентрация фосфатов от 0,8 до 1,25 ммоль/л и предпочтительно от 1 до 1,2 ммоль/л соответствует концентрации, которая может быть использована для того, чтобы регулировать фосфатный обмен у пациентов, получающих диализ, и, например, избегать гипофосфатемии. Таким образом, благодаря прибавлению органического эфира фосфорной кислоты не только стабилизируется раствор, но и достигается также требуемое физиологическое действие.

В одном из вариантов осуществления диализирующий или замещающий раствор дополнительно к органическому эфиру фосфорной кислоты содержит также орто-фосфат и/или соль этого вещества, предпочтительно натриевую соль. Оказалось, что при прибавлении как органического эфира фосфорной кислоты, так и орто-фосфата проявляется синергический эффект, который ведет к еще более хорошей стабилизации раствора в отношении осаждения карбоната кальция.

В этом месте следует указать на то, что термин "глицерин-орто-фосфат" в рамках настоящего изобретения может означать это вещество как таковое, а также его соль. Также следует указать на то, что термин "орто-фосфат" может означать это вещество как таковое, так и его соль. Таким образом, термины "глицерин-орто-фосфат" и "орто-фосфат" выступают в качестве взаимозаменяемых выражений.

В одном из вариантов осуществления дополнительно к

органическому эфиру фосфорной кислоты также содержится орто-фосфат в концентрации от значения, превышающего 0, до 0,3 ммоль/л и предпочтительно от 0,1 до 0,2 ммоль/л. В этих интервалах концентраций синергический эффект должен наблюдаться в особенно сильной степени, а общее содержание фосфата, к тому же, движется в область физиологических значений.

При этом возможно, что диализирующий или замещающий раствор содержит этерифицированные и неэтерифицированные фосфорные группы суммарно в концентрации от 0,8 до 1,25 ммоль/л и предпочтительно от 1 до 1,2 ммоль/л. Под этерифицированными фосфорными группами понимают фосфорсодержащие эфирные группы, а под неэтерифицированными фосфорными группами понимают орто-фосфат.

В одном из вариантов осуществления диализирующий или замещающий раствор наряду с ионами кальция и/или магния содержит другие электролиты и предпочтительно ионы натрия, ионы калия и/или хлорид-ионы.

В одном из вариантов осуществления диализирующий или замещающий раствор содержит также по меньшей мере одно осмотически активное вещество, предпочтительно сахарид или производный сахарид и более предпочтительно глюкозу или производное соединение глюкозы.

В диализирующем или замещающем растворе указанные сольваты могут содержаться независимо друг от друга, например, в приведенных далее концентрациях.

Таблица 1

Ионы кальция:	1-2 ммоль/л, например 1,5 ммоль/л
Ионы магния:	0,2-0,8 ммоль/л, например 0,5 или 0,75 ммоль/л
Ионы калия:	до 8 и предпочтительно до 4 ммоль/л
Ионы натрия:	120-160 ммоль/л, например 140 ммоль/л
Гидрокарбонат-ионы (включая карбонат-ионы и растворенный CO ₂):	30-40 ммоль/л, например 35 ммоль/л
Осмотически активное	4-12 ммоль/л, например 5,6 ммоль/л

вещество:	
Хлорид-ионы:	100-120 ммоль/л, например 109 ммоль/л

В одном из вариантов осуществления значение рН диализирующего или замещающего раствора находится в интервале от 7,0 до 7,6.

Настоящее изобретение относится также к комбинации нескольких и предпочтительно только двух отдельных растворов, которые сформированы так, что они после своего смешивания друг с другом образуют диализирующий или замещающий раствор по настоящему изобретению.

При этом в одном из вариантов осуществления предусмотрено, что только один из отдельных растворов содержит органический эфир фосфорной кислоты и в случае необходимости орто-фосфорную кислоту.

Например, может быть предусмотрено, что первый отдельный раствор содержит ионы кальция и/или магния, а второй отдельный раствор, не содержащий ионы кальция и/или магния, содержит органический эфир фосфорной кислоты и в случае необходимости орто-фосфорную кислоту.

При этом может быть, например, предусмотрено, что первый отдельный раствор содержит ионы кальция и/или магния, хлорид-ионы, осмотически активное вещество и в случае необходимости ионы калия, а второй отдельный раствор содержит ионы натрия, хлорид-ионы, гидрокарбонат-ионы, органический эфир фосфорной кислоты и в случае необходимости орто-фосфорную кислоту.

В одном из вариантов осуществления первый отдельный раствор не содержит гидрокарбонат-ионы и/или органический эфир фосфорной кислоты, и/или орто-фосфорную кислоту, и/или ионы натрия.

В одном из вариантов осуществления второй отдельный раствор не содержит ионы кальция и/или магния, и/или ионы калия, и/или осмотически активное вещество.

В соответствующем отдельном растворе указанные сольваты могут содержаться независимо друг от друга, например, в приведенных далее концентрациях.

Таблица 2

Ионы кальция:	20-40 ммоль/л, например 30 ммоль/л
Ионы магния:	5-15 ммоль/л, например 10 ммоль/л
Ионы калия:	до 100 ммоль/л
Ионы натрия:	100-200 ммоль/л, например 140-160 ммоль/л или точно 147,5 ммоль/л
Гидрокарбонат-ионы (включая карбонат-ионы и растворенный CO ₂):	30-50 ммоль/л, например 37 ммоль/л
Осмотически активное вещество:	100-250 ммоль/л, например 111 ммоль/л
Хлорид-ионы:	60-100 ммоль/л или 100-120 ммоль/л
Органический эфир фосфорной кислоты (в расчете на фосфат)	больше 0,5 ммоль/л, например 0,5-3 ммоль/л или 0,8-1,25 ммоль/л
Орто-фосфорная кислота (в случае наличия)	> 0-0,3 ммоль/л, например 0,1-0,2 ммоль/л

Хлорид-ионы могут находиться, например, в обоих отдельных растворах. При этом концентрация хлорид-ионов в отдельном растворе, содержащем осмотически активное вещество, может находиться в интервале концентраций от 60 до 100 ммоль/л и, например, составлять точно 82 ммоль/л, а в отдельном растворе, содержащем буферную систему и/или органический эфир фосфорной кислоты, может находиться в интервале концентраций от 100 до 120 ммоль/л и, например, составлять точно 110 ммоль/л.

В одном из вариантов осуществления первый отдельный раствор характеризуется значением pH в интервале от 2,4 до 3,0, а второй отдельный раствор, содержащий органический эфир фосфорной кислоты, характеризуется значением pH в интервале от 7,0 до 7,8.

В одном из вариантов осуществления предусмотрено, что комбинацию составляют два отдельных раствора А и В, причем раствор А имеет одну, несколько или все указанные ранее характеристики первого отдельного раствора и/или раствор В имеет одну, несколько или все указанные ранее характеристики второго отдельного раствора.

В последнем аспекте настоящее изобретение относится также к

многокамерному мешку, имеющему по меньшей мере две камеры, причем одна камера содержит первый отдельный раствор комбинации по настоящему изобретению, а другая камера содержит второй отдельный раствор комбинации по настоящему изобретению. Многокамерный мешок может иметь по меньшей мере одно разделительное средство, разделяющее разные камеры друг от друга. В случае разделительного средства речь может идти, например, о сварном шве. Разделительное средство или сварной шов предпочтительно формируют так, что оно или он благодаря давлению на одну из камер открывается так, что между разделенными камерами образуется соединение.

Другие подробности и преимущества настоящего изобретения следуют из примеров осуществления и сравнительных примеров, поясненных далее также фигурами. На фигурах показано:

на фиг. 1: схематическое изображение безопасной и критической областей значений рН забуференного гидрокарбонатной буферной системой раствора согласно предшествующему уровню техники;

на фиг. 2: схематическое изображение безопасной и критической областей значений рН забуференного гидрокарбонатной буферной системой раствора с улучшенной стабильностью;

на фиг. 3: схематическое представление аналитического детектирования осаждения в диализирующих растворах;

на фиг. 4: изменение значения рН диализирующего раствора в зависимости от времени в эксперименте по выделению газов;

на фиг. 5: изменение помутнения двух диализирующих растворов в зависимости от времени в эксперименте по выделению газов;

на фиг. 6: изменение значения рН фосфатсодержащего диализирующего раствора в зависимости от времени в эксперименте по выделению газов;

на фиг. 7: изменение значения рН бесфосфатного диализирующего раствора в зависимости от времени в эксперименте по

выделению газов;

на фиг. 8: спектр ЭДРС выделенного вещества, выпавшего в осадок из фосфатсодержащего диализирующего раствора;

на фиг. 9: структурные формулы глицерин-2-орто-фосфата и глицерин-3-орто-фосфата;

на фиг. 10: представление значений pH_{max} и t_G диализирующих растворов с различными концентрациями глицерин-2-орто-фосфата;

на фиг. 11: изменение значений pH двух диализирующих растворов в зависимости от времени в эксперименте по выделению газов;

на фиг. 12: изменение значений pH трех диализирующих растворов в зависимости от времени в эксперименте по выделению газов;

на фиг. 13: представление значений pH_{max} и t_G диализирующих растворов с различными концентрациями глицерин-2-орто-фосфата и/или орто-фосфата;

на фиг. 14: представление значений pH_{max} и t_G диализирующих растворов с различными концентрациями глицерин-2-орто-фосфата и орто-фосфата с постоянной общей концентрацией обоих веществ, а также диализирующего раствора, содержащего раствор "MultiBic" и орто-фосфат соответственно без глицерин-2-орто-фосфата;

на фиг. 15: представление значений pH_{max} и t_G диализирующих растворов, содержащих глицерин-2-орто-фосфат и имеющих различные концентрации орто-фосфата.

Схематическое объяснение повышение стабильности

Преимущество настоящего изобретения, имеющее решающее значение, представляет собой повышение стабильности диализирующего раствора в отношении осаждения по сравнению с известными стандартизированными диализирующими растворами со сравнимым физиологическим действием.

Этот эффект в схематическом представлении отображают безопасные и критические области значений pH согласно фигур 1 и 2. На фиг. 1 поясняются соответствующие области в случае забуференного гидрокарбонатной буферной системой раствора

согласно предшествующему уровню техники. На фиг. 2 поясняются соответствующие области в случае забуференного гидрокарбонатной буферной системой раствора с улучшенной стабильностью.

На графике фиг. 1 показано изменение значения рН во время длительного хранения. Ниже значения рН, равного около 7,5, находится безопасная область, в которой в случае забуференного гидрокарбонатной буферной системой раствора согласно предшествующему уровню техники не происходит осаждение ионов кальция или магния в виде карбоната или фосфата. Выше значения рН, равного около 7,5, находится критическая область, в которой в случае забуференного гидрокарбонатной буферной системой раствора согласно предшествующему уровню техники происходит осаждение такого рода, как только ослабевает стабильность метастабильного состояния.

Безопасная область в случае забуференного гидрокарбонатной буферной системой раствора с улучшенной стабильностью (см. фиг. 2) по сравнению с предшествующим уровнем техники (см. фиг. 1) расширяется в сторону более высоких значений рН. В то время как в случае раствора согласно предшествующему уровню техники после некоторого срока хранения (в предложенном примере приблизительно через 12 месяцев) безопасная область утрачивается (см. фиг. 1), в случае стабилизированного раствора безопасная область продолжает сохраняться существенно более длительно (в предложенном примере больше 24 месяцев).

Определение стабильности

Для определения стабильности диализирующего раствора может быть использован, например, способ "Rapid Controlled Precipitation Method" (способ быстрого управляемого осаждения) или способ "Critical pH-method" (способ критического значения рН), описанные F. Hui и соавт. в "Journal European of Water Quality (Journal Europeen d'Hydrologie) T.33 Fasc. 1 (2002)".

Результаты, приведенные в описании настоящего изобретения, получены по способу быстрого управляемого осаждения. Экспериментальная установка состоит из шести 3-горлых колб ("Carousel-6" компании "Radleys"), которые открыты кверху для обеспечения равномерного выделения газообразного CO_2 из раствора.

Эта установка обеспечивает также определение в потоке, например, значения pH и проводимости, а также одновременное нагревание колбы.

Основной принцип применяемого способа состоит в том, что значение pH смешанного раствора или диализирующего раствора медленно повышают благодаря управляемому выделению газообразного CO_2 до достижения диализирующим раствором метастабильного состояния и заключительного выпадения осадка.

В качестве способов детектирования осаждения может быть использовано, например, определение значения pH, числа частиц или помутнения. При этом рекомендуется проводить измерение в потоке для того, чтобы четко детектировать точный момент начала осаждения и не вносить ошибку вследствие подготовки и транспортировки проб к аналитическому прибору. Кривые измерений, полученные этими способами, сопоставлены на фиг. 3.

В случае измерения pH начало осаждения карбоната может быть обнаружено по значительному излому кривой значений pH (см. верхнюю часть фиг. 3). По прошествии времени видимым образом увеличивается значение pH вследствие выделения газообразного CO_2 и достигается максимум (pH_{max}), при котором начинается реакция осаждения. Во многих случаях это значение pH_{max} может быть использовано в качестве критерия стабильности диализирующего раствора. В случае определения частиц начало осаждения обнаруживают по росту числа частиц (см. среднюю часть фиг. 3), а в случае определения помутнения обнаружение осуществляют по снижению трансмиссии или светопропускания (см. нижнюю часть фиг. 3). Момент начала осаждения обозначают как t_g (time of germination (время начала роста)).

Чем больше значение pH_{max} , тем больше стабильность раствора. Более высокая стабильность означает также большее время t_g в одинаковых условиях выделения газов. Параметры касательно стабильности раствора представлены на фиг. 4 со ссылкой на пример опыта по выделению газов с осаждением карбоната кальция.

На фиг. 4 повышение значения pH до момента t_g может быть объяснено за счет выделения газообразного CO_2 из диализирующего раствора. Как дальше следует из фиг. 4, образуется локальный

максимум значения рН. После этой точки происходит пересыщение диализирующего раствора и начинается осаждение карбоната кальция. При выпадении осадка карбонат-ионы удаляются из диализирующего раствора. Вследствие равновесной реакции с гидрокарбонат-ионами дополнительно образуются протоны, что ведет к уменьшению значения рН.

Благодаря прибавлению органического эфира фосфорной кислоты стабильность диализирующего раствора или отдельного раствора может быть значительно повышена, причем дестабилизация метастабильной области замедляется или полностью предотвращается.

Сравнительный пример

К забуференному гидрокарбонатной буферной системой диализирующему раствору, содержащему ионы кальция и/или магния, прибавляли орто-фосфат в физиологической концентрации.

Если к типовому раствору "multiBic 0K" компании "Fresenius Medical Care Deutschland GmbH" прибавляют 1,0 ммоль/л орто-фосфата при сохранении остальных компонентов раствора, то из сравнения немодифицированного и орто-фосфат- ("P")-модифицированного раствора можно выявить, что в случае раствора "multiBic" время t_G достигает приблизительно 2 часов. Прибавление 1,0 ммоль/л орто-фосфата ведет к стабилизации раствора, а время t_G повышается почти на 6,5 ч.

На фиг. 5 показаны соответствующие кривые измерений, полученные способом быстрого управляемого осаждения при $T=40^\circ\text{C}$ с определением помутнения в качестве способа детектирования.

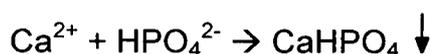
Интересен тот факт, что на представленной на фиг. 6 кривой измерений рН при соответствующих измерениях в случае P-модифицированного раствора "multiBic" отсутствует значительный перегиб и поэтому она является неприемлемой для детектирования осаждения. Поэтому в этом случае значения pH_{\max} необходимо было определять из значений t_G , полученных по способу определения частиц или помутнения.

В противоположность этому на представленной на фиг. 7 кривой измерений рН бесфосфатного немодифицированного раствора

"*multiBic*" показана типичная картина значительного понижения при начале осаждения. В данном случае значение pH_{max} составляет 7,85. Значение t_G хорошо согласуется со значением, полученным из определения помутнения.

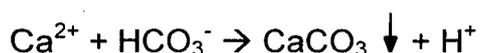
Эта характеристика Р-модифицированного раствора "*multiBic*" указывает на то, что образуется другая труднорастворимая фракция. Эта предположение подтверждается показанным на фиг. 8 спектром ЭДРС, на котором ясно показано в случае ОР-модифицированного раствора "*multiBic*" с физиологической концентрацией фосфатов, что в качестве основного вещества образуется соединение фосфата кальция.

В случае осадка речь могла бы идти, например, о гидрофосфате кальция, который образуется согласно следующему уравнению:



Так как при этой реакции не высвобождаются протоны, то также отсутствует понижение значения pH, что объясняет отсутствие значительного перегиба кривой pH.

В противоположность этому при осаждении карбоната кальция высвобождаются протоны, так что осаждение в этом случае может быть детектировано по измерению pH:



Составы и значения pH немодифицированного раствора "*multiBic*", Р-модифицированного раствора "*multiBic*", типового фосфатсодержащего раствора "*multiPlus*" компании "Fresenius Medical Care" и типового фосфатсодержащего раствора "*Phoxilium*" компании "Gambro" представлены в приведенной далее таблице 3 (в случае заданных значений речь идет о данных производителя).

Таблица 3

	Немодифицированный раствор " <i>multiBic</i> "	Р-модифицированный раствор " <i>multiBic</i> "	Раствор " <i>multiPlus</i> "	Раствор " <i>Phoxilium</i> "
Na ⁺	140	140	140	140
K ⁺	0	0	2	4
Mg ²⁺	0,50	0,50	0,75	0,60
Ca ²⁺	1,50	1,50	1,50	1,25

Cl ⁻	109,0	109,0	110,5	115,9
HCO ₃ ⁻	35	35	35	30
HPO ₄ ²⁻	0	1,0	1,0	1,2
Глюкоза	5,55	5,55	5,55	0
pH	~7,4	~7,4	~7,4	~7,4

Раствор "*Phoxilium*" содержит фосфаты в наиболее высокой концентрации, равной 1,20 ммоль/л, однако не содержит глюкозу и содержит ионы кальция и гидрокарбонат-ионы в наиболее низкой концентрации. При этом концентрация ионов магния в растворе "*Phoxilium*" и растворе "*multiPlus*" повышена.

В приведенной далее таблице 4 сопоставлены значения pH_{max}, а также выпавшие в осадок вещества в случае различных растворов. Все значения были определены при 40°C способом "*Rapid Degassing*" (быстрое дегазирование).

Таблица 4

	pH _{max}	Вещество, выпавшее в осадок
Немодифицированный раствор " <i>multiBic</i> "	7,9	Карбонат кальция
P-модифицированный раствор " <i>multiBic</i> "	8,3*	Фосфат кальция
Раствор " <i>multiPlus</i> "	8,3*	Фосфат кальция
Раствор " <i>Phoxilium</i> "	8,2*	Фосфат кальция

* Определено по помутнению и/или определению частиц

Определение стабильности показывает, что присутствие орто-фосфата повышает стабильность раствора в отношении реакции осаждения, однако оно имеет существенный недостаток, состоящий в том, что в качестве продукта осаждения всегда выступает фосфат кальция. Если бы, несмотря на все меры предосторожности, в случае терапии с этими фосфатсодержащими растворами выпали бы и были бы введены частицы, то это имело бы, вероятно, более серьезные последствия, чем в случае раствора, содержащего только гидрокарбонаты без добавки фосфатов.

При этом, например, специальный состав раствора "*Phoxilium*" имеет недостаток, состоящий в том, что низкие концентрации ионов кальция и гидрокарбонат-ионов в случае терапии CRRT могут проявляться отрицательно, вследствие чего у пациентов могут

возникать гипокальциемия и ацидоз (Journal of Critical Care, 28, 5, 2013, 884.e7-884.e14).

Пример осуществления 1

По настоящему изобретению предлагаются источники фосфатов, которые быстро воспринимаются организмом, стабилизируют раствор и не образуют труднорастворимые фосфаты.

Эти преимущества в последующем описании наглядно поясняются случаем прибавления смеси глицерин-2-орто-фосфата и глицерин-3-орто-фосфата (в последующем описании просто "глицерин-орто-фосфат") к диализирующему раствору. В случае этого вещества речь идет о представителе органических эфиров фосфорной кислоты. На фиг. 9 показаны структурные формулы глицерин-2-орто-фосфата и глицерин-3-орто-фосфата.

На фиг. 10 охарактеризована стабильность нескольких растворов "*multiBic*", содержащих добавку глицерин-орто-фосфата в различных концентрациях. Из представленных результатов следует, что с возрастанием концентрации глицерин-орто-фосфата повышаются как значения pH_{max} , так и значения t_G раствора. При этом бросается в глаза, что значение pH_{max} уже при концентрации 0,5 ммоль/л заметно повышено по сравнению с типовым раствором "*multiBic*". Также и в физиологически существенной области от 0,8 до 1,25 ммоль/л раствор предоставляет заметное преимущество в отношении стабильности.

При этом показанное на фиг. 11 изменение значений pH указывает на то, что в случае осаждения при высоких значениях pH (см. верхнюю кривую) в качестве труднорастворимого соединения образуется только карбонат кальция, так как можно видеть типичный ход кривой со значительным снижением значения pH при начале осаждения (аналогично случаю типового раствора "*multiBic*", см. нижнюю кривую).

Эта предположение также может быть подтверждено определением содержания фосфатов способом спектроскопии в видимой и УФ-части спектра (ферментативный тестовый набор).

Если сравнивать в приведенной далее таблице 5 показанные значения в случае Р-модифицированного раствора "*multiBic*" согласно сравнительному примеру со значениями в случае раствора

"*multiBic*" по настоящему изобретению, содержащего добавку 1 ммоль/л глицерин-орто-фосфата ("*GP*"), то можно видеть, что в случае Р-модифицированного раствора "*multiBic*" концентрация фосфатов составляет после осаждения только лишь ~67% исходного значения, тогда как в случае GP-модифицированного раствора "*multiBic*" содержание фосфатов остается неизменным.

Таблица 5

	Содержание фосфатов перед осаждением, мг/л	Содержание фосфатов после осаждения, мг/л
Р-модифицированный раствор	30	21
GP-модифицированный раствор	22*	22*

* Абсолютные значения измерений отличаются от истинных значений, так как в случае глицерин-орто-фосфата не применяли специфический тестовый набор, а анализ осуществляли с тестовым набором для орто-фосфата.

Сравнение GP-модифицированного раствора "*multiBic*" с орто-фосфатсодержащими растворами сравнительного примера относительно значения pH_{max} показывают также, что значение pH_{max} раствора с глицерин-орто-фосфатом является наибольшим (см. таблицу 6).

Таблица 6

	pH_{max}	Вещество, выпавшее в осадок
Немодифицированный раствор " <i>multiBic</i> "	7,9	Карбонат кальция
Р-модифицированный раствор " <i>multiBic</i> "	8,3*	Фосфат кальция
Раствор " <i>multiPlus</i> "	8,3*	Фосфат кальция
Раствор " <i>Phoxilium</i> "	8,2*	Фосфат кальция
GP-модифицированный раствор " <i>multiBic</i> "	8,6	Карбонат кальция

* Определено по помутнению и/или определению частиц

На фиг. 12 показано сравнение стабилизирующего эффекта глицерин-орто-фосфата в интервале физиологических концентраций

по сравнению с орто-фосфатом. Из представленных результатов следует, что прибавление 1,0 ммоль/л глицерин-орто-фосфата к раствору "multiBic" дает почти равный стабилизирующий эффект, как и в случае прибавления 0,1 ммоль/л орто-фосфата. При этом в случае прибавления глицерин-орто-фосфата также не образуются труднорастворимые фосфаты в качестве продуктов осаждения.

Таким образом, благодаря прибавлению глицерин-орто-фосфата может быть получена необходимая физиологическая концентрация фосфата в диализирующем растворе и одновременно значительно повышена стабильность по сравнению с бесфосфатными или орто-фосфатсодержащими растворами. Таким образом, благодаря этому составу получают диализирующий раствор, предпочтительно раствор HF/HD с физиологической концентрацией фосфатов, который сохраняет годность в течение повышенного срока и спустя, например, 24 месяца может безопасно применяться.

Пример осуществления 2

К GP-модифицированному раствору "multiBic" согласно примеру осуществления 1 прибавляли также орто-фосфат.

На фиг. 13 охарактеризована стабильность нескольких следующих растворов: немодифицированный раствор "multiBic" согласно сравнительному примеру, P-модифицированный раствор "multiBic" согласно сравнительному примеру, GP-модифицированный раствор "multiBic" согласно примеру осуществления 1 и GP-модифицированный раствор "multiBic", дополнительно содержащий добавку 0,1 ммоль/л орто-фосфата. Согласно фигуре следует, что как в случае раствора, содержащего добавку глицерин-орто-фосфата, так и в случае раствора, содержащего добавку орто-фосфата, достигается непропорционально увеличенное повышение стабильности по сравнению с P-модифицированным и GP-модифицированным раствором "multiBic".

Значения показателей получали описанным ранее способом "быстрого управляемого осаждения" при T=40°C с измерением pH или в случае невозможности его измерения с детектированием по помутнению и/или определению частиц.

На фиг. 14 в виде двух представленных слева условных

изображений показана, во-первых, стабильность немодифицированного раствора "multiBic", а также диализирующего раствора, содержащего орто-фосфат, соответственно без глицерин-орто-фосфата. Температура растворов составляла 40°C.

Другие результаты относятся к диализирующим растворам, которые содержат смесь глицерин-орто-фосфата с орто-фосфатом. Концентрация (соответственно в ммоль/л) орто-фосфата указана рядом с условным знаком "о", а концентрация глицерин-орто-фосфата указана рядом с условным знаком "G". Как следует из фиг. 14, общая концентрация обоих веществ в диализирующем растворе в этих случаях составляет 1,0 ммоль/л.

Как следует из фиг. 14, особенно стабильные растворы предпочтительно получают в случае соотношения в смеси или концентраций "глицерин-орто-фосфат/орто-фосфат" в интервале от 0,7/0,3 до 0,9/0,1.

На фиг. 15 охарактеризована стабильность нескольких GP-модифицированных растворов "multiBic", дополнительно содержащих добавку орто-фосфата с различными концентрациями. Из представленных результатов следует, что максимум стабильности в порядке соответствия максимальному значению pH_{max} достигается при прибавлении 0,15 ммоль/л орто-фосфата.

Выводы

Прибавление органического эфира фосфорной кислоты, как, например, прибавление глицерин-орто-фосфата в интервале физиологической концентрации, ведет к значительной стабилизации содержащих ионы кальция и/или магния диализирующих растворов, забуференных гидрокарбонатной буферной системой. Благодаря этому можно избегать реакций осаждения до значений $pH > 8$, что заметно улучшает как безопасность, так и сохраняемость диализирующих растворов. Существенный аспект настоящего изобретения состоит в том, что органические эфиры фосфорной кислоты могут выполнять функцию как в качестве активных стабилизирующих агентов, так и в приемлемой в терапевтическом отношении концентрации в качестве источника фосфатов для регуляции фосфатного обмена. Преимущество по сравнению с типовыми диализирующими растворами состоит в

намного более высокой стабильности раствора в отношении реакций осаждения карбоната кальция (повышенные значения pH_{max} и времени t_G соответственно). При этом предотвращается осаждение фосфата кальция в отличие от орто-фосфатсодержащих растворов, имеющих в продаже.

Благодаря прибавлению органического эфира фосфорной кислоты и также орто-фосфата может возникать синергический эффект, который еще более улучшает описанное действие органического эфира фосфорной кислоты.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Диализирующий или замещающий раствор, содержащий гидрокарбонат-ионы, а также ионы кальция и/или магния, отличающийся тем, что диализирующий или замещающий раствор содержит также органический эфир фосфорной кислоты.

2. Диализирующий или замещающий раствор по п. 1, отличающийся тем, что органический эфир орто-фосфорной кислоты представляет собой глицерин-орто-фосфат и/или соль глицерин-орто-фосфата и предпочтительно его натриевую соль.

3. Диализирующий или замещающий раствор по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что диализирующий или замещающий раствор содержит органический эфир фосфорной кислоты в концентрации от 0,8 до 1,25 ммоль/л и предпочтительно от 1 до 1,2 ммоль/л в расчете на фосфат.

4. Диализирующий или замещающий раствор по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что диализирующий или замещающий раствор дополнительно к органическому эфиру фосфорной кислоты содержит также орто-фосфат и/или соль орто-фосфата, предпочтительно его натриевую соль, причем предпочтительно предусмотрено, что соотношение концентраций органического эфира фосфорной кислоты или его соли и орто-фосфата или его соли находится в интервале от 0,3/0,7 до 0,9/0,1.

5. Диализирующий или замещающий раствор по п. 4, отличающийся тем, что диализирующий или замещающий раствор содержит орто-фосфат в концентрации, превышающей 0, предпочтительно от значения, превышающего 0, до 0,3 ммоль/л и более предпочтительно от 0,1 до 0,2 ммоль/л.

6. Диализирующий или замещающий раствор по п. 4 или 5, отличающийся тем, что диализирующий или замещающий раствор содержит этерифицированные и неэтерифицированные фосфорные группы суммарно в концентрации от 0,8 до 1,25 ммоль/л и предпочтительно от 1 до 1,2 ммоль/л.

7. Диализирующий или замещающий раствор по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что диализирующий или замещающий раствор наряду с ионами кальция и/или магния содержит другие электролиты, предпочтительно ионы натрия, ионы калия

и/или хлорид-ионы.

8. Диализирующий или замещающий раствор по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что диализирующий или замещающий раствор содержит по меньшей мере одно осмотически активное вещество, предпочтительно сахарид или производный сахарид и более предпочтительно глюкозу или производное соединение глюкозы.

9. Комбинация нескольких и предпочтительно только двух отдельных растворов, которые сформированы так, что они после своего смешивания друг с другом образуют диализирующий или замещающий раствор по любому из пп. 1-8.

10. Комбинация по п. 9, отличающаяся тем, что только один из отдельных растворов содержит органический эфир фосфорной кислоты и в случае необходимости орто-фосфорную кислоту.

11. Комбинация по п. 9 или 10, отличающаяся тем, что первый отдельный раствор содержит ионы кальция и/или магния, а второй отдельный раствор, не содержащий ионы кальция и/или магния, содержит органический эфир фосфорной кислоты и в случае необходимости орто-фосфорную кислоту.

12. Комбинация по любому из пп. 9-11, отличающаяся тем, что первый отдельный раствор содержит ионы кальция и/или магния, хлорид-ионы, осмотически активное вещество и в случае необходимости ионы калия, а второй отдельный раствор содержит ионы натрия, хлорид-ионы, гидрокарбонат-ионы, органический эфир фосфорной кислоты и в случае необходимости орто-фосфорную кислоту.

13. Комбинация по п. 12, отличающаяся тем, что первый отдельный раствор не содержит гидрокарбонат-ионы и/или органический эфир фосфорной кислоты, и/или орто-фосфорную кислоту, и/или ионы натрия.

14. Комбинация по п. 12 или 13, отличающаяся тем, что второй отдельный раствор не содержит ионы кальция и/или магния, и/или ионы калия, и/или осмотически активное вещество.

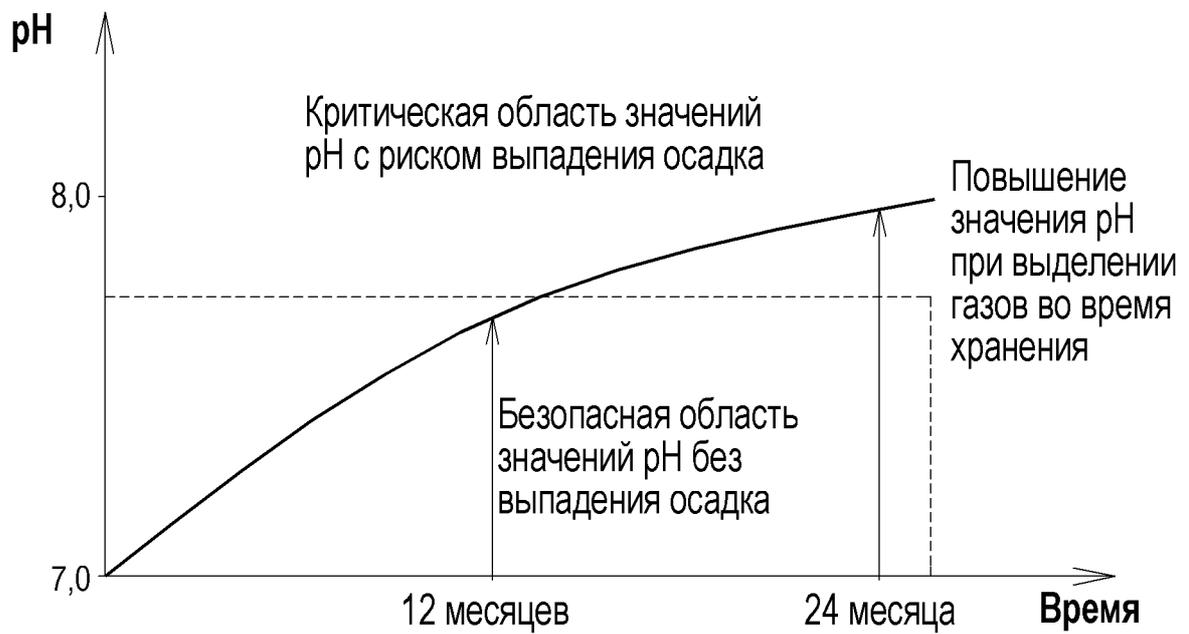
15. Комбинация по любому из пп. 9-14, отличающаяся тем, что первый отдельный раствор отличается значением pH в интервале от 2,4 до 3,0, а второй отдельный раствор, содержащий органический

эфир фосфорной кислоты, отличается значением рН в интервале от 7,0 до 7,8.

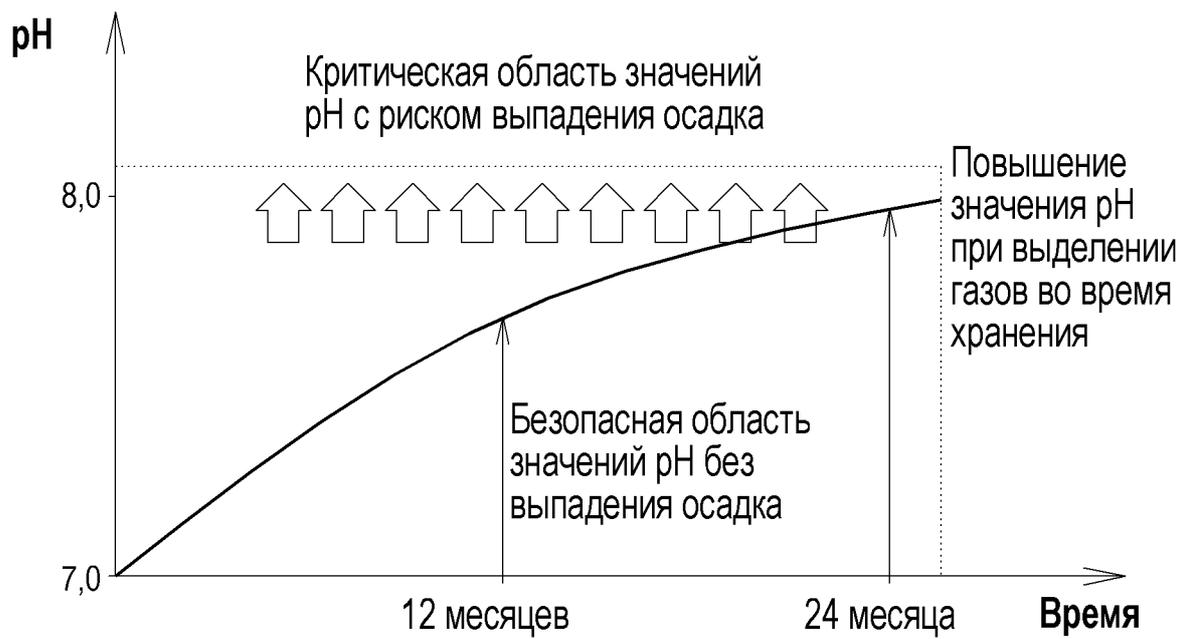
16. Многокамерный мешок, имеющий по меньшей мере две камеры, причем одна из камер содержит первый отдельный раствор комбинации по любому из пп. 9-15, а другая камера содержит второй отдельный раствор комбинации по любому из пп. 9-15.

По доверенности

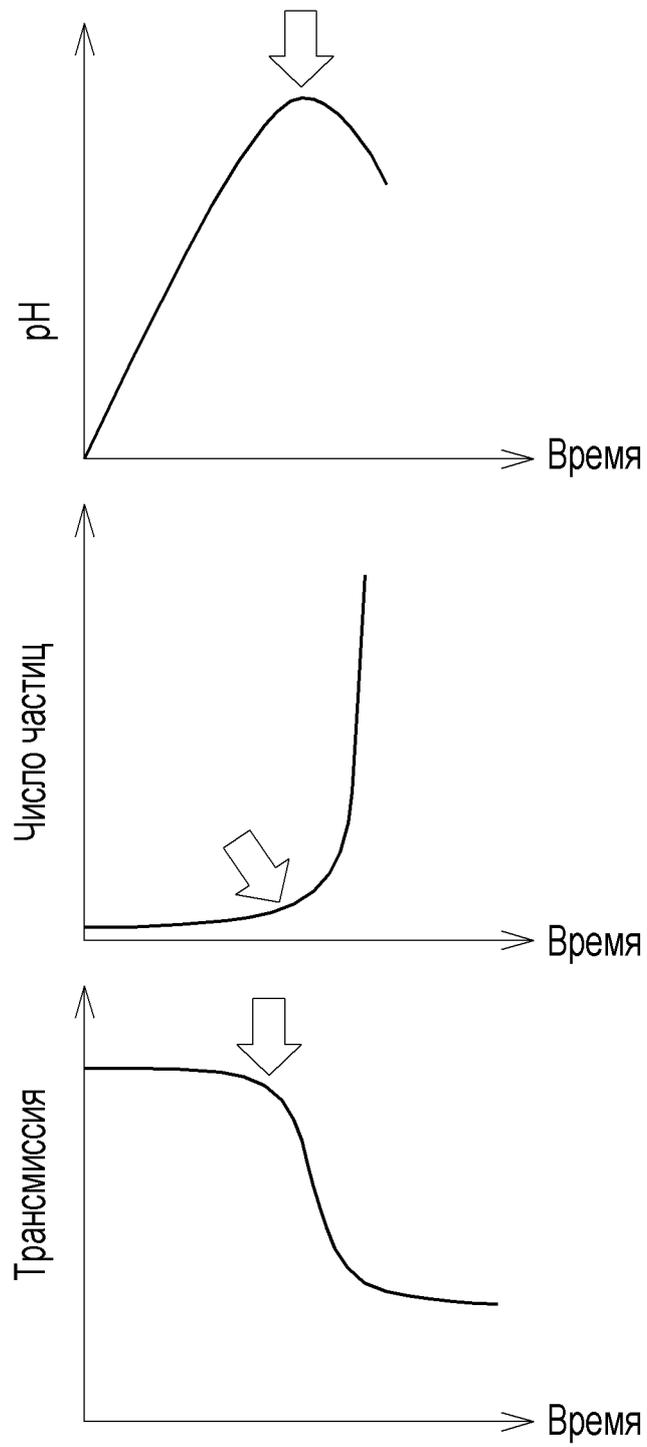
ФИГ. 1



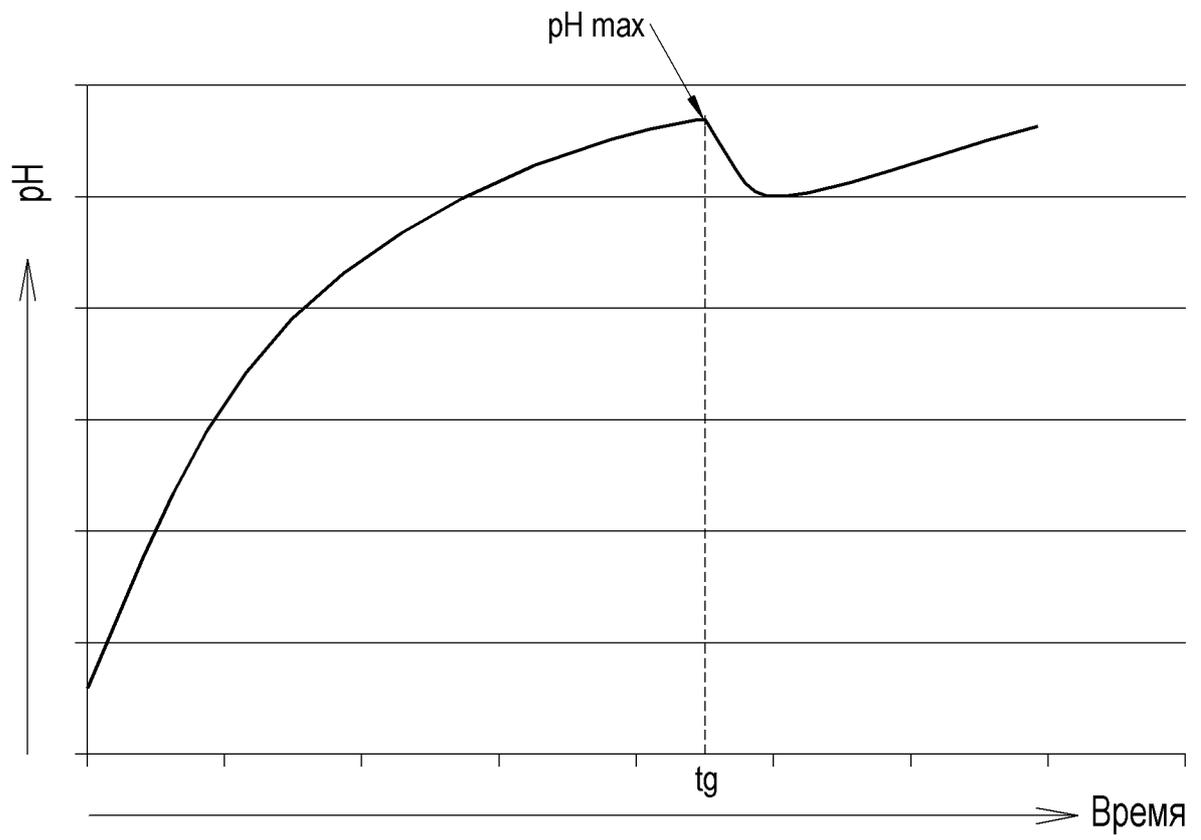
ФИГ. 2



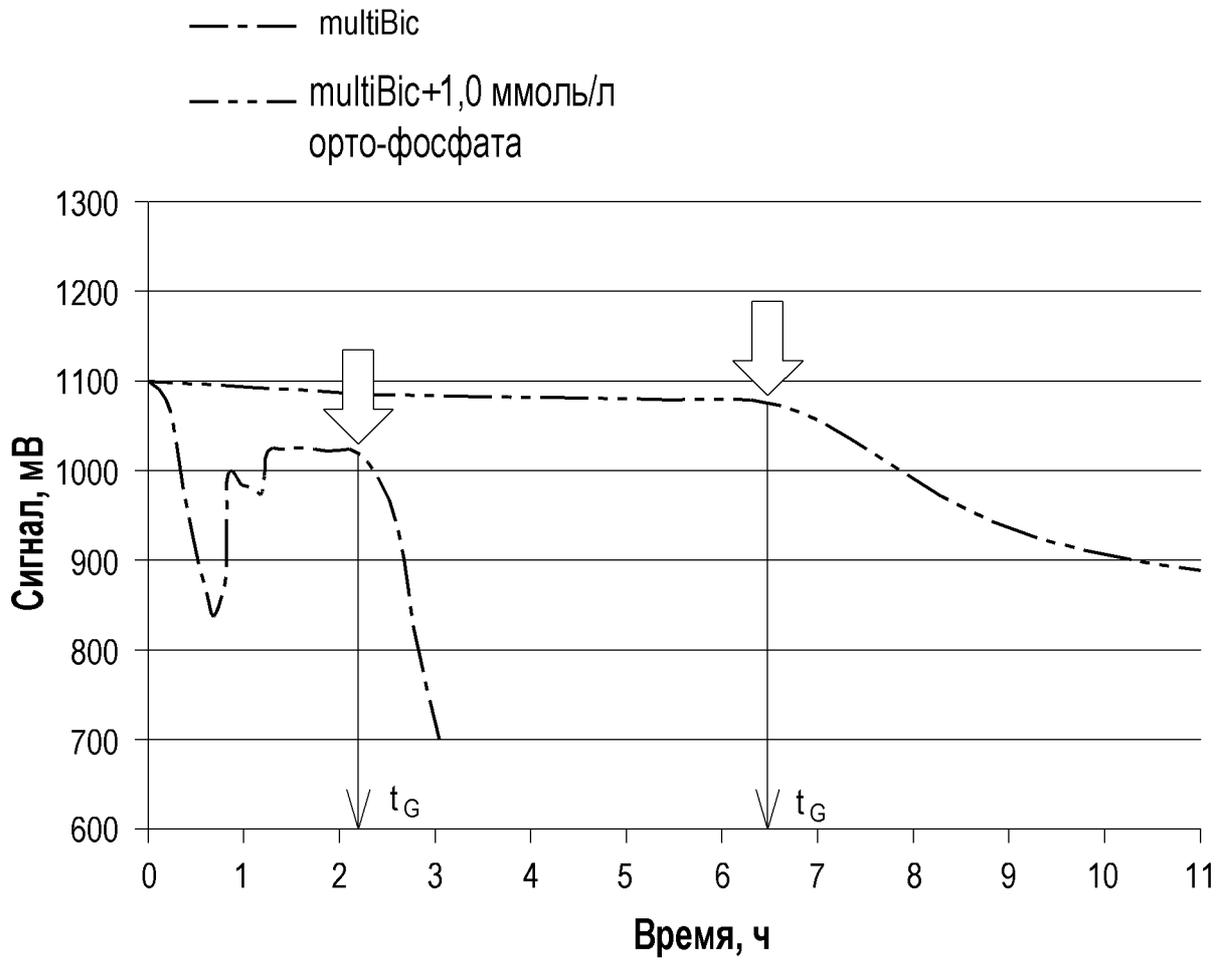
ФИГ. 3



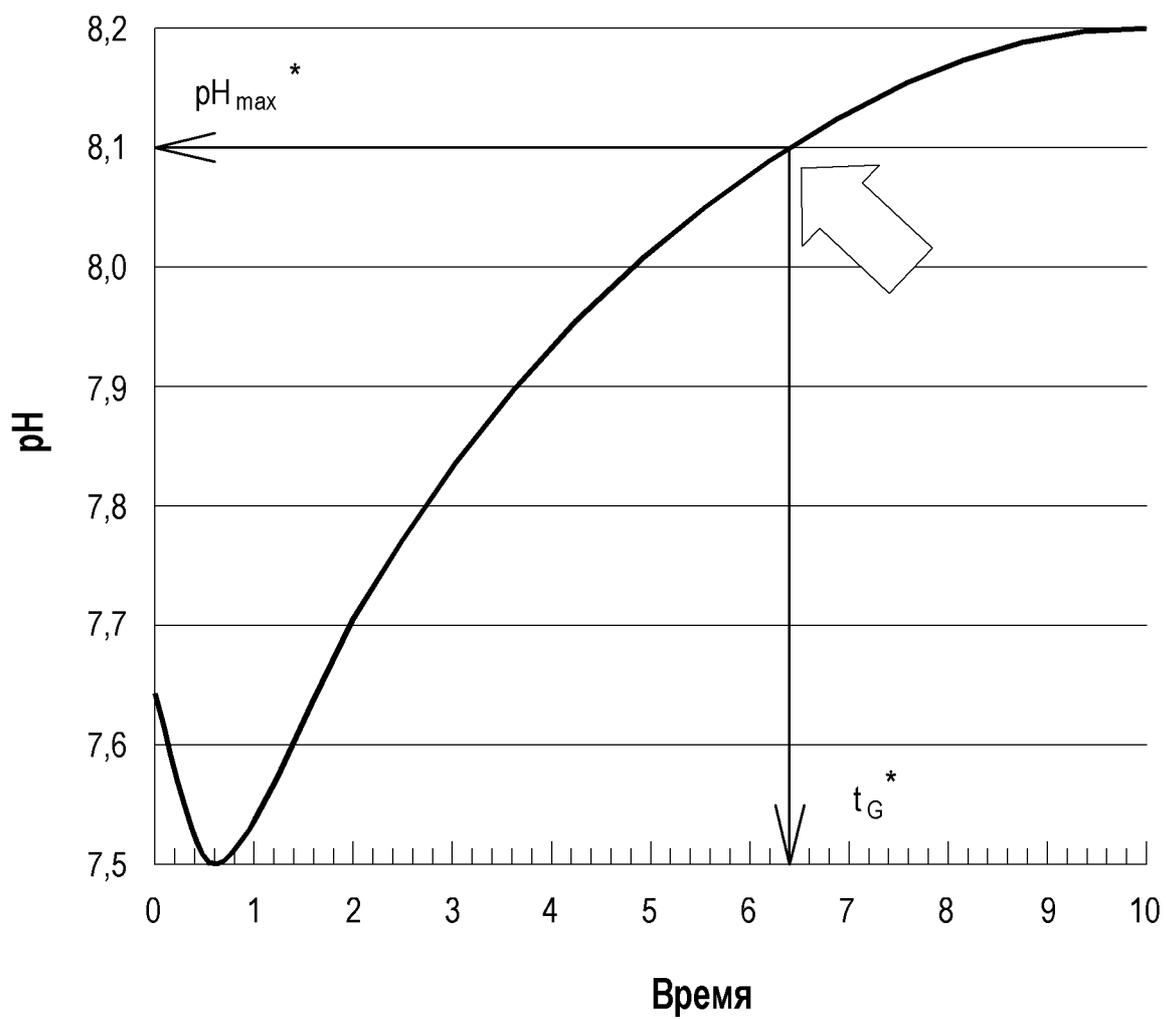
ФИГ. 4



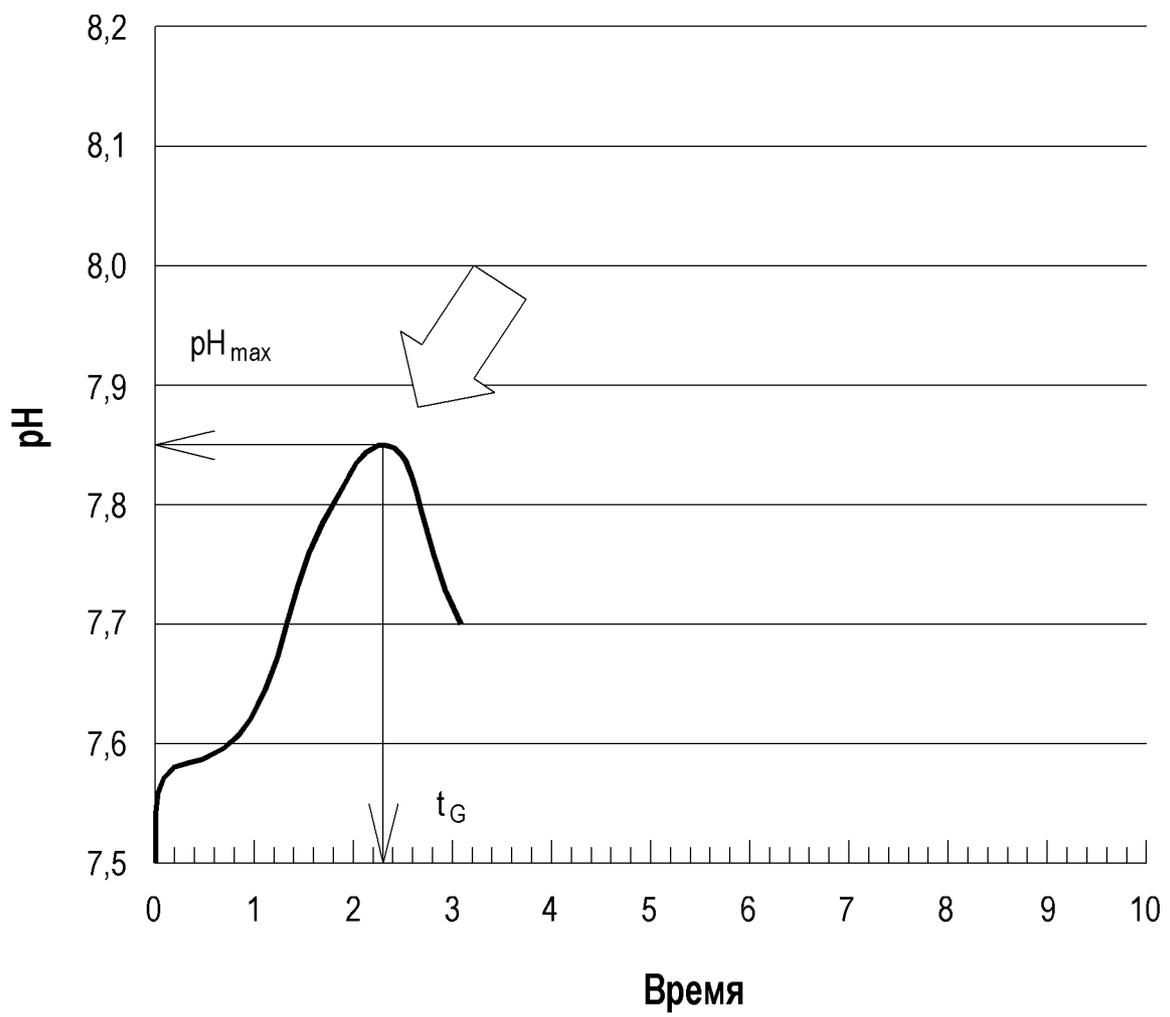
ФИГ. 5



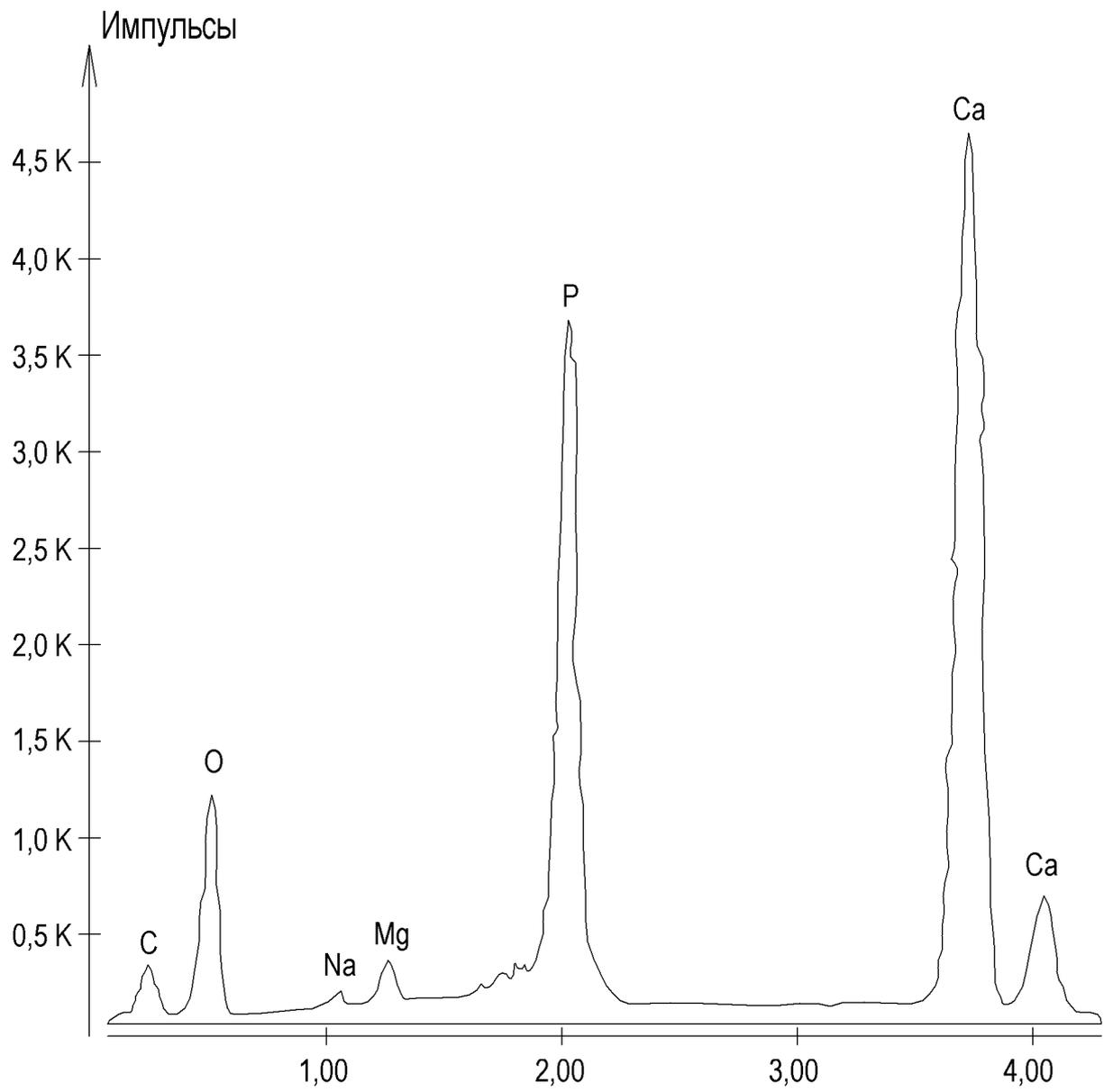
ФИГ. 6



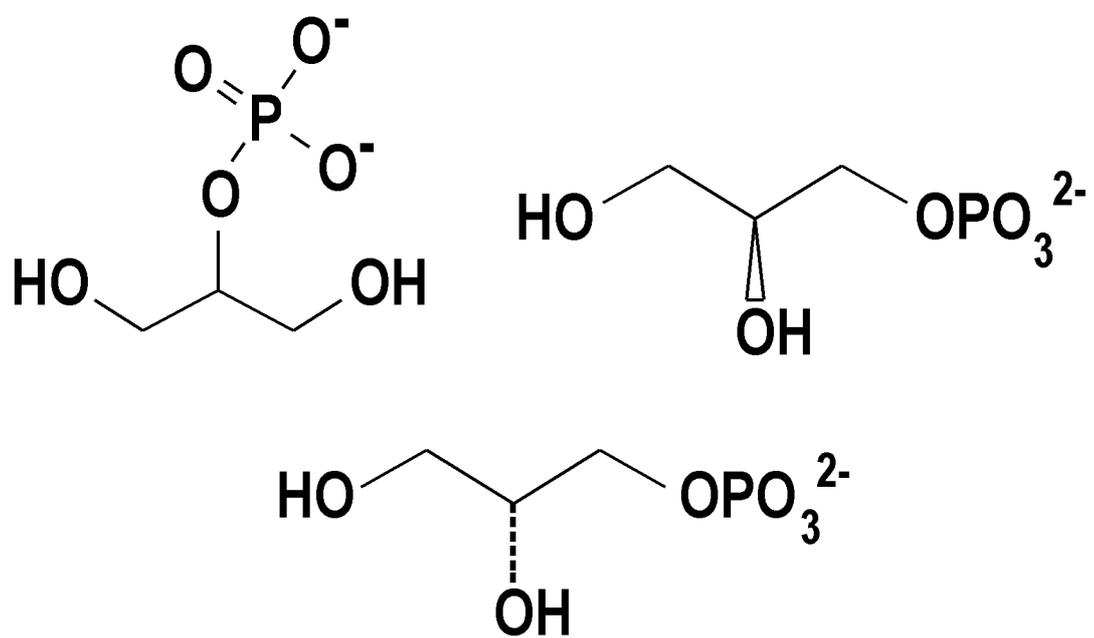
ФИГ. 7



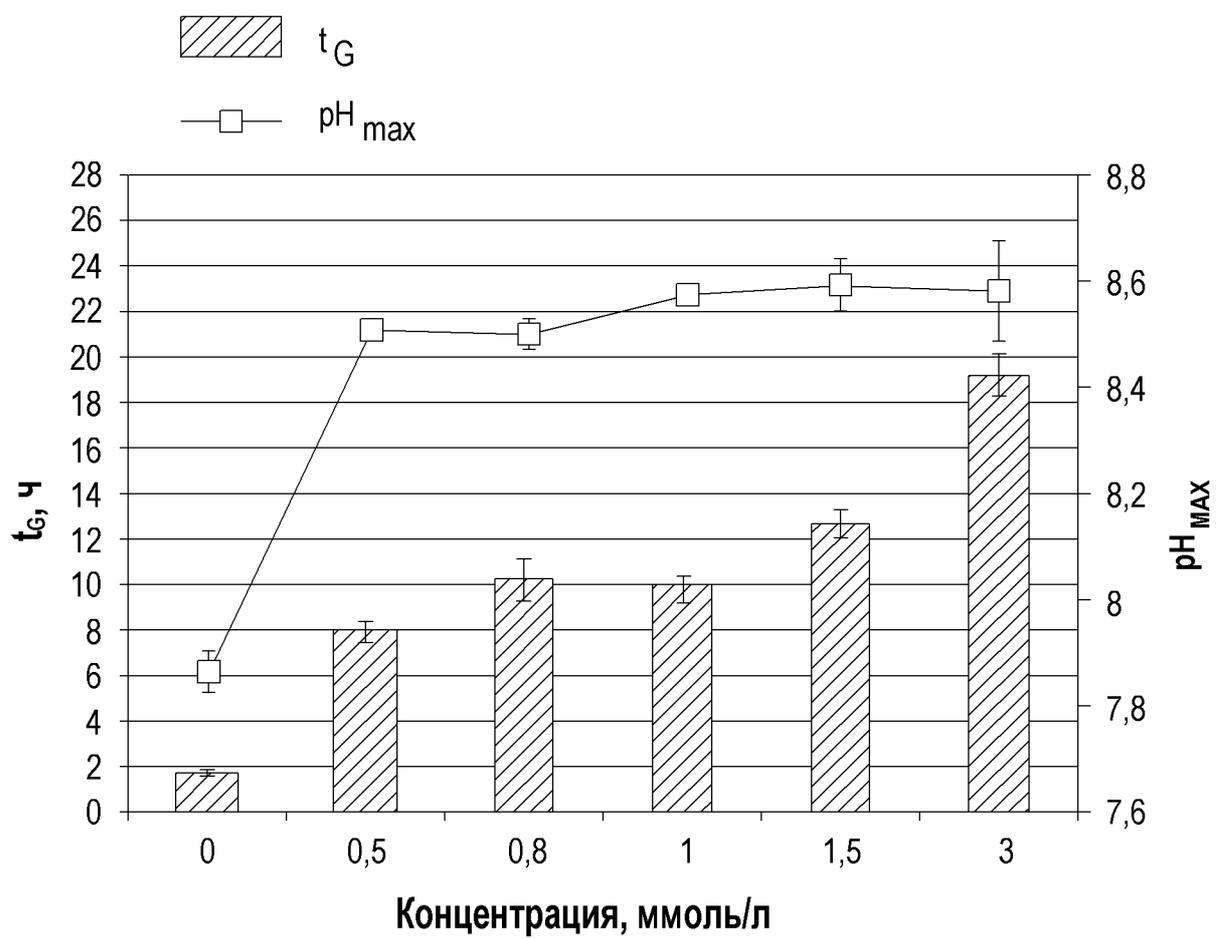
ФИГ. 8



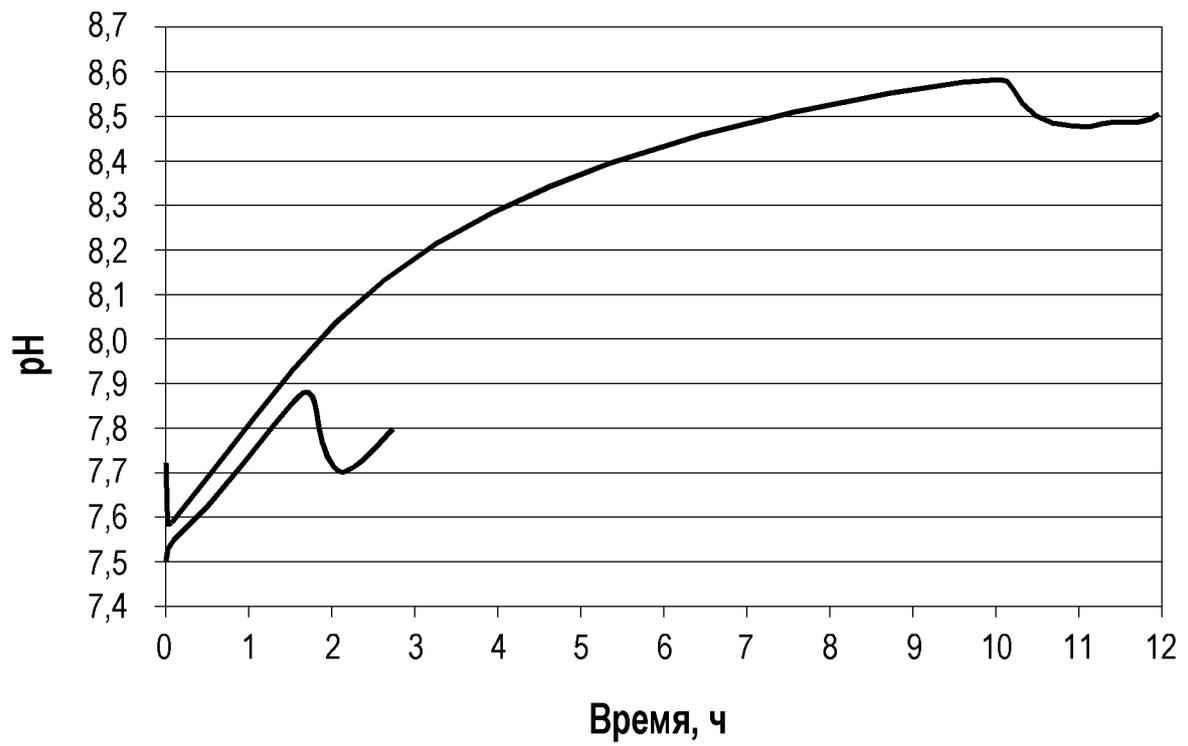
ФИГ. 9



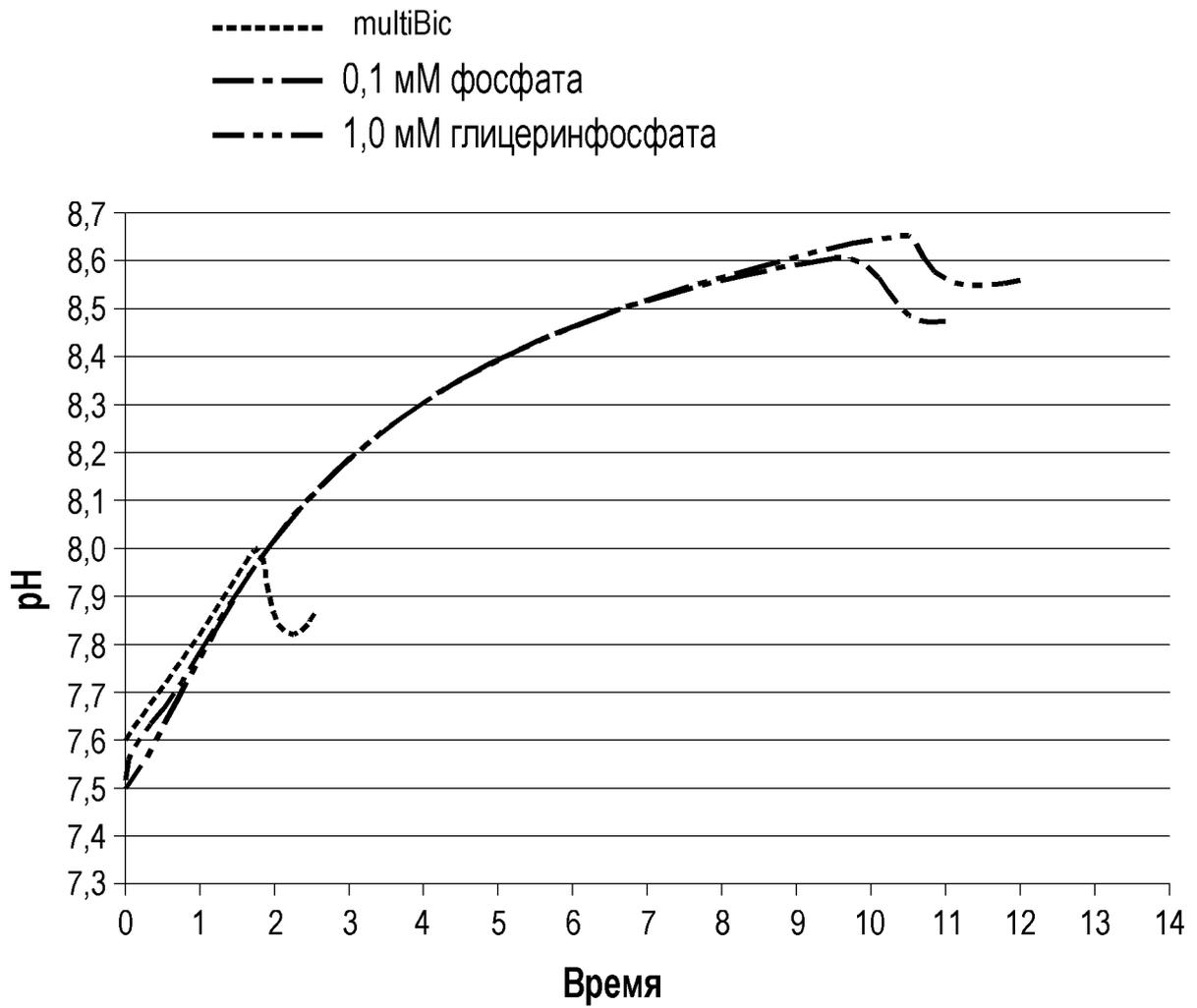
ФИГ. 10



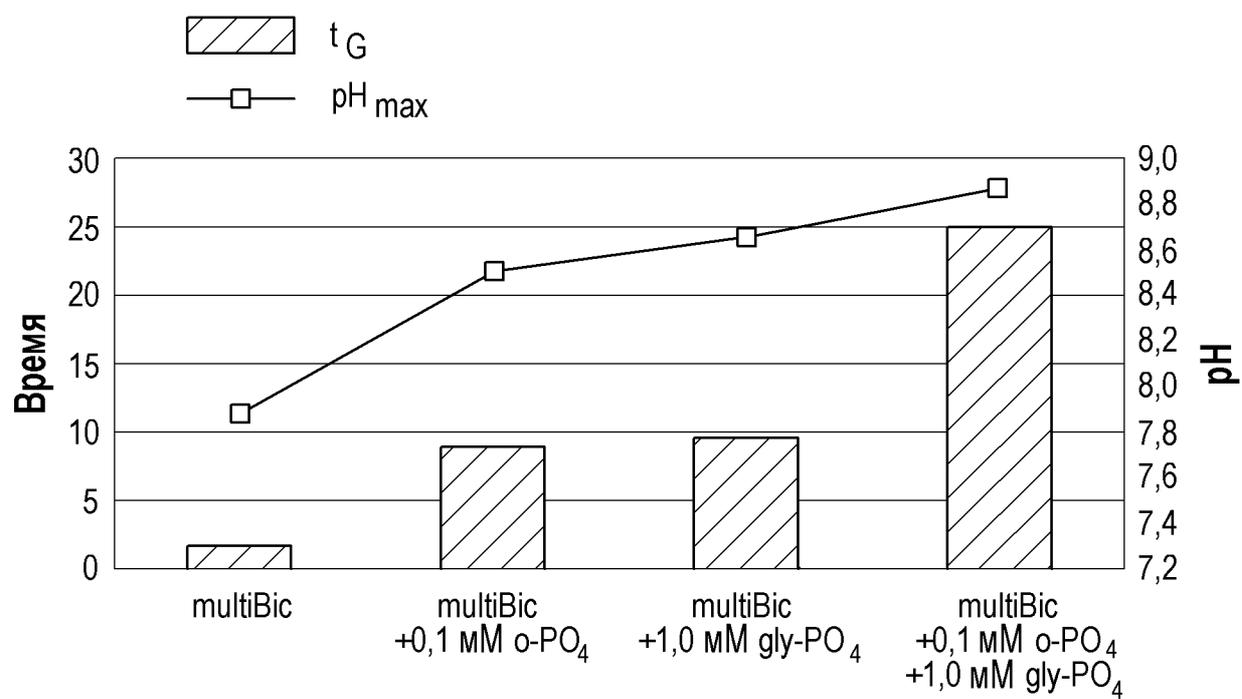
ФИГ. 11

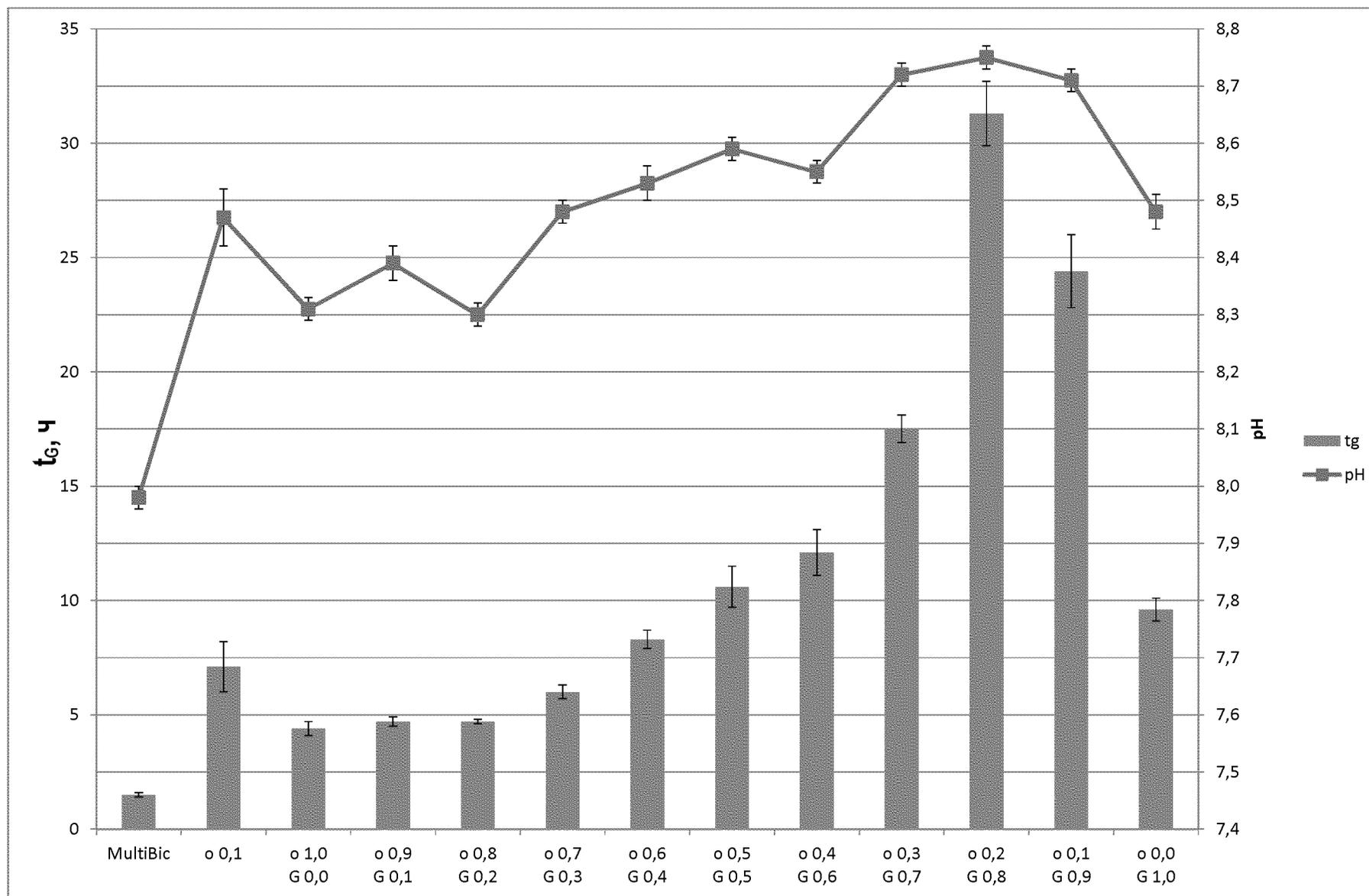


ФИГ. 12



ФИГ. 13





ФИГ. 14

ФИГ. 15

