

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **036702**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2020.12.09**

(51) Int. Cl. *A61K 31/194* (2006.01)  
*C07C 55/10* (2006.01)  
*C07C 55/20* (2006.01)

(21) Номер заявки  
**201700339**

(22) Дата подачи заявки  
**2015.11.04**

---

(54) **СМЕСЬ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

---

(31) **MX/a/2015/003641**

(56) WO-A1-2010130028  
WO-A1-2014035246  
EP-A1-0938849  
US-2011207822

(32) **2015.03.20**

(33) **MX**

(43) **2018.02.28**

(86) **PCT/MX2015/000144**

(87) **WO 2016/153331 2016.09.29**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ЭРНАНДЕС МИРАМОНТЕС  
ДЖОРЖЕ АНТОНИО (MX)**

(72) Изобретатель:  
**Эрнандес Мирамонтес Джорже  
Антонио, Эрнандес Виллануева  
Джорже Альберто (MX)**

(74) Представитель:  
**Гаврилова Е.А. (RU)**

---

(57) В настоящее время лечение больных с терминальной почечной болезнью (стадия V) состоит в применении заместительной почечной терапии (гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация почки); данное лечение является чрезвычайно дорогим и вызывает низкое качество жизни. Изобретение относится к композиции, представляющей собой смесь карбоновых кислот - лимонной, янтарной, фумаровой и яблочной кислот в сочетании с бикарбонатом натрия и одним из карбоната кальция и лактата кальция. Данная композиция применяется преимущественно оральным путем или внутривенно для лечения пациентов с хронической почечной недостаточностью, гипераммонемией или состояниями организма, сопровождаемыми негативным азотным балансом. Благоприятное влияние данного продукта проявляется в уменьшении уровня мочевины и аммония в плазме, предотвращает ухудшение и способствует улучшению функции почек. У некоторых пациентов происходит замедление деградации почечной функции, что позволяет отложить начало заместительной почечной терапии. У других пациентов может использоваться как дополнение к заместительной почечной терапии для того, чтобы повысить качество жизни пациента и улучшить показатели лабораторных анализов.

---

**B1**

**036702**

**036702**

**B1**

### Область применения настоящего изобретения

1. Хроническая почечная недостаточность.
2. Острая почечная недостаточность.
3. Хронические или острые заболевания печени, сопровождаемые гипераммонемией.
4. Наследственные заболевания с белковыми нарушениями в цикле мочевины.
5. Патологические состояния человека, сопровождающиеся негативным азотным балансом:
  - 5.1. Сепсис.
  - 5.2. Ожоги.
  - 5.3. Постоперационное состояние.
  - 5.4. Дополнительное парентеральное питание с содержанием смеси аминокислот.
  - 5.5. Добавки к энтеральному питанию.
  - 5.6. Саркопения.
  - 5.7. Рак.
  - 5.8. Недостаточное питание.
6. Сахарный диабет.

В случае Хронической Почечной Недостаточности (ХПН) практически во всем мире регистрируется драматический рост в превалентности и инцидентности данного заболевания. Завершающей фазой в развитии заболеваний из этой группы является Терминальная Хроническая Почечная Недостаточность (ТХПН). Следующие цифры раскрывают панораму: по данным недавнего исследования под названием "Эпидемиология хронической почечной болезни в Мексике", проведенного в Мексике в 2010 г., число новых случаев данного заболевания на миллион жителей составляет 377 и превалентность составляет 1142 случая на миллион жителей, приблизительно к 52000 больных на тот момент применялась заместительная почечная терапия. В Соединенных Штатах Америки по данным годового отчета 2010 и 2011 гг. один из каждых десяти взрослых американцев имеет ХПН в какой-либо степени. Встречаемость ХПН значительно выше у лиц старше 65 лет. Инцидентность в данной возрастной группе выросла вдвое в период между 2000 и 2008 гг. В отношении инцидентности ТХПН в той же стране она оценивается в 360 новых случаев на миллион жителей; по данным о превалентности на конец 2009 г. 871000 больных получали заместительную почечную терапию. В период между 1980 и 2009 гг. превалентность ТХПН выросла на 600% и составила 1738 больных на миллион жителей. В отношении ХПН в стадии с первой по пятую по оценкам в Мексике 8.5% населения страны обладает какой-либо формой ХПН, определенной как уменьшение скорости клубочковой фильтрации до значений менее 60 мл/мин на 1.73 м<sup>2</sup> поверхности тела. В свою очередь, отчет Sarah L. White et al. из Всемирной Организации Здравоохранения информирует, что в мире имеется 1.4 миллиона человек, получающих какую-либо заместительную почечную терапию, из них 80% получают ее в развитых странах.

В настоящее время наиболее распространенными причинами ТХПН являются: инсулинозависимый сахарный диабет как первая по очередности причина, системная артериальная гипертензия как вторая и разнообразные патологии почечных клубочков как третья. Первые две из указанных патологий (СД II и САГ) в сочетании с общим увеличением продолжительности жизни во всемирном масштабе предвещают неблагоприятную панораму в отношении ХПН и ее финальной стадии ТХПН, в связи с чем актуальные показатели показывают тенденцию к росту.

Упомянутая ТХПН сопровождается 1) очень высокой стоимостью лечения, 2) высокой смертностью, 3) увеличением смертности и 4) сильно сниженным качеством жизни.

В отношении положения 1) очень высокая стоимость лечения ТХПН считается катастрофическим заболеванием, так как может означать разорение для большинства семей и представляет собой серьезную экономическую ношу для национальных систем здравоохранения. В Соединенных Штатах Америки в соответствии с Системой Данных Годового Отчета 2009 г. стоимость лечения пациента с применением гемодиализа составляла 80000 долларов в год, с применением перитонеального диализа - 60000 долларов в год и 30000 долларов в год - для пациентов с пересаженной почкой. В других странах, где доступна информация, годовая стоимость лечения больных составляет 7332 доллара США в Бразилии, 7500 долларов США в Китае, 5000 долларов США в Индии и 6240 долларов США в Индонезии (White, Chadban, Jan, Chapman, & Cass, 2008). В Мексике стоимость гемодиализа и перитонеального диализа в амбулаторных условиях оценивается соответственно в 21861 и 8489 долларов США (Schettino Maimone, et al., 1997).

Для того чтобы положить конец пугающему росту "эпидемии" ТХПН и впоследствии снизить расходы на ее лечение, во всем мире в настоящее время наблюдается тенденция к профилактике ХПН, тем не менее, учитывая, что патологии, которые приводят в конечном итоге к ХПН и далее к ее терминальной стадии ТХПН, а именно СД II и САГ с каждым днем все более распространены среди населения в целом, панорама будущего выглядит сумрачной. Ситуация настолько сложна, что широко признанные международные организации, такие как Национальная Ассоциация Почек (NKF) и Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ), поддержали проведение первого международного дня Почки в 2006 г.

В отношении патологической пораженности, несмотря на технологический и медицинский прогресс, больные с терминальной почечной недостаточностью, проходящие лечение в форме диализа, часто

продолжают испытывать проблемы. Симптомы общего состояния, такие как усталость и слабость, присутствуют даже после адекватной коррекции анемии эритропоэтином. Прогрессирующая сердечно-сосудистая патология, нейропатия вегетативной и периферической нервных систем, заболевания костей и половое расстройство являются обычными даже у больных с адекватным проведением диализа, что не должно удивлять, так как даже при проведении диализа в самом эффективном режиме происходит выведение лишь от 10 до 20% растворенных низкомолекулярных веществ, таких как мочевина. Выведение растворенных веществ большего молекулярного веса происходит еще менее эффективно по сравнению с нормальными условиями, когда почки с более чем 1 миллионом нефронов работают на 100%. Кроме того, пациенты, проходящие диализ, становятся зависимыми от своих родственников и социальных работников в части физической, эмоциональной и финансовой поддержки.

В отношении смертности существуют следующие данные статистики Соединенных Штатов Америки, Системы Данных о Почке Соединенных Штатов (USRDS), приведенные в отчете 2009 г.:

1. Средняя ожидаемая продолжительность жизни американского гражданина старше 55 лет составляет дополнительные 26 лет, т.е. 81 г.

2. Средняя ожидаемая продолжительность жизни американского гражданина старше 55 лет после пересадки почки от живого донора составляет 15 лет, т.е. 70 лет, однако

3. Средняя ожидаемая продолжительность жизни больного старше 55 лет при проведении диализа составляет только 5 лет, т.е. 60 лет.

4. Общая средняя продолжительность жизни всех пациентов в Соединенных Штатах, которые подвергаются процедурам диализа, составляет 3 года. Данные, соответствующие столь короткой ожидаемой общей продолжительности жизни, являются следствием того, что средний возраст пациентов, которым впервые начинают производить диализ, к моменту начала процедур превышает 65 лет. Эти сведения по пациентам, которым проводится гемодиализ (так как в Соединенных Штатах 90% пациентов получают гемодиализ по сравнению с только приблизительно 10%, которым проводится перитонеальный диализ), не изменились существенно за последние 20 лет.

В Мексике в соответствии с исследованием от февраля 2010 г. средняя выживаемость пациентов с перитонеальным диализом составляет 30,6 месяцев и с гемодиализом 32 месяца.

Состояние техники.

До настоящего времени лечение больных со стадией V хронической почечной болезни, известной также как Терминальная Хроническая Почечная Недостаточность, определенная как уменьшение скорости клубочковой фильтрации до значений менее 15 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup> поверхности тела, заключалось в следующем:

1. Заместительная почечная терапия или полная замена, представленная в одном из трех вариантов с модальностями, существующими в некоторых из них:

1а. Гемодиализ представляет собой терапию высокой стоимости, для Соединенных Штатов - приблизительно 80000 долларов США в год. В Мексике по оценке исследования "Эпидемиология хронической почечной болезни в Мексике" средняя глобальная продолжительность жизни при гемодиализе составляет 32 месяца. В свою очередь, в Соединенных Штатах Америки приводятся данные о средней общей ожидаемой продолжительности жизни в 36 месяцев. В отношении качества жизни достаточно процитировать, что пациенты в большинстве случаев, за исключением тех, кто производит гемодиализ на дому, должны посещать медицинский центр или специализированную клинику три раза в неделю, находясь на процедуре диализа от 3 до 4 ч.

1b. Перитонеальный диализ, стоимость которого приводится как приблизительно 60000 долларов США в год в Соединенных Штатах Америки, и средняя ожидаемая продолжительность жизни такая же, как и при гемодиализе в этой стране. В Мексике зарегистрирована общая глобальная продолжительность жизни в 30,6 месяцев (Méndez-Durán, Méndez-Bueno, Tapia-Yáñez, MuñozMontes, & Aguilar-Sánchez, 2010). Необходимо отметить, что основным осложнением при проведении данной терапии является перитонит, главным образом бактериального типа, с вероятностью возникновения в среднем одно событие один раз в год на пациента, и в тяжелых случаях время восстановления составляет 28 дней (Министерство здравоохранения, 2009).

1с. Пересадка почки в двух модальностях: при пересадке от мертвого донора ожидаемая выживаемость аналогична значениям в программах гемодиализа и перинеального диализа, в случае же, если донором является живой человек, средняя продолжительность жизни составляет от 15 до 17 лет; также существует большое улучшение качества жизни и значительное уменьшение стоимости годового лечения, которое в Соединенных Штатах Америки оценивается в 30000 долларов США в год.

Кроме заместительной почечной терапии, будь-то а) гемодиализ, б) перитонеальный диализ или с) трансплантация почки; в дополняющей форме, сопутствующей, прилагающийся, но не опционально дополнительной или заменяющей перечисленные методы почечной заместительной терапии, применяется вспомогательное лечение, заключающееся в:

2. Применении медикаментов, связывающих фосфор. В связи с тем, что больные с ТХПН страдают от гиперфосфатемии, необходимо дополнительное применение медикаментов, связывающих фосфор, пациентами, страдающими от гиперфосфатемии, после еды с целью фиксации и связывания фосфора в

пище. Данные медикаменты включают: 1) гидроксид алюминия, в настоящее время не используется в связи с доказанной токсичностью, вызывает энцефалопатию и остеопению. Другие препараты представляют собой соли кальция: 2) ацетат кальция или 3) карбонат кальция, которые тоже связывают фосфор. Кроме того, 4) карбонат лантана и в последнее время как связывающее фосфор вещество используется сополимер, известный как 5) севеламер.

3. Вспомогательное лечение анемии при почечной недостаточности, возникающей у большинства больных как вторичное следствие недостаточности в почечном производстве эритропоэтина. Применение рекомбинантного эритропоэтина, произведенного биотехнологическими методами, такого как 1) эритропоэтинальфа, 2) эритропоэтинбета, а также 3) эритропоэтинов с большей степенью гликолизации и большей продолжительностью жизни, таких как эпоэтин, 4) дарбепоэтин, 5) CERA.

4. Лечение кальцитриолом; активной формой витамина D, так как почка с недостаточностью обладает выраженным ослаблением способности преобразовывать неактивный витамин D в его активированную форму 1,25 дигидроксихолекальциферол, участвующую в кишечной абсорбции кальция.

5. Предотвращение и лечение гиперкалиемии в основном путем 1) исключения из диеты продуктов, богатых калием, и 2) исключение и коррекция метаболического ацидоза, состояния которые осложняют гиперкалиемию. В качестве радикальных мер, в случае наличия тяжелой гиперкалиемии, применяются медикаменты, снижающие содержание калия, такие как 3) поляризующие растворы глюкозы и инсулина, которые переводят внеклеточный калий во внутриклеточную форму, 4) вещества - антагонисты бета-адренорецепторов, такие как салбутамол, 5) мочегонные средства, действующие на петлю Генле, подобные фуросемиду, позволяющие выводить калий почечным путем, и 6) ионообменные смолы для натрия и калия, такие как кайексалат (полистиролсульфонат натрия), снижающие кишечную абсорбцию калия.

6. Предотвращение и лечение гипокальцемии при помощи добавок солей кальция, таких как 1) ацетат кальция, 2) карбонат кальция, 3) глюконат кальция, 4) кальций из коралла и/или 5) костный кальций.

7. Лечение водного дисбаланса, в случае его наличия, ограничением приема жидкости и использованием мочегонных средств, в основном действующих на петлю Генле.

8. Лечение гиперурикемии, в случае ее наличия, применением аллопуринола.

9. Лечение сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет, артериальная гипертония, патологии почечных клубочков и заболеваний, вызвавших хроническую почечную недостаточность, лечение существующих ранее сердечно-сосудистых заболеваний, недостаточного питания, в случае наличия, что часто встречается, и иных состояний, таких как гиперхолестеролемиа и/или гипертриглицеридемиа.

10. Лечение сулодексидом пациентов с диабетической нефропатией как осложнения, которое может приводить к ТХПН.

Патент EP 0624374-B1 "Использование сулодексида и содержащих его медикаментов для лечения диабетической нефропатии" предлагает использование упомянутой молекулы, принадлежащей к группе глюкаминоглюканов натурального происхождения, получаемых из слизистой оболочки кишечника млекопитающих, в терапевтическом арсенале для лечения ХПН и ТХПН. Данный патент утверждает, что сулодексид "вызывает заметное и значительное уменьшение выведения альбумина с мочой".

11. Лечение сульфатированными полисахаридами в сочетании с L-аминокислотами в соответствии с описанием в патенте CN 1285340 C приводит к улучшению показателей деятельности почек и уровня выводимого альбумина плазмы.

12. Лечебные вспомогательные и дополнительные добавки к питанию, состоящие из смеси кетоаналогов незаменимых аминокислот с разветвленной цепью, таких как кетоаналог валина, кетоаналог лейцина, кетоаналог изолейцина и гидроксиданалог метионина. Данные вещества в сочетании с различными незаменимыми L-аминокислотами представляют собой лечение, предлагаемое пациентам с почечной болезнью в стадии 5 и 4. На предиализическом этапе, соответствующем стадиям 4 и 3 хронической почечной болезни со значениями клубочковой фильтрации в пределах от 15 до 29 мл/мин и от 30 до 59 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup> поверхности тела соответственно, прописывается диета с низким содержанием белка в расчете от 0.6 до 0.8 г белка на кг массы тела в день, предпочтительно включающая белки с высоким биологическим качеством по признаку большого содержания незаменимых аминокислот (триптофан, гистидин, аргинин, лизин, метионин, валин, лейцин, изолейцин, фенилаланин, треонин), такие как белки из сыворотки молока и яичного белка. Данные меры предназначаются для возможного предотвращения большего, чем необходимо, потребления белков, так как при избытке белков или, очень важно, при недостаточном биологическом качестве белков по критерию содержания незаменимых аминокислот, включаются в катаболический метаболизм, в ходе которого вследствие дезаминирования альфа-L-аминокислот формируется повышенная концентрация аммиака. Сформированный аммиак участвует в дальнейших метаболических процессах, в частности в цикле мочевины или Кребса-Гензельта, происходящем в основном в печени в цитоплазме гепатоцитов, где преобразуется в мочевины как конечный продукт данного цикла. Мочевина, известная также как карбамид, в дальнейшем возвращается в общий кровоток и выводится из нашего организма в основном через почки. Небольшая часть, доходящая до 10% всей мочевины, выводится с потом, а приблизительно четвертая часть циркулирующей с кровью мочевины попадает в кишечник, где в результате активности уреазуролитических бактерий, обитающих в кишечнике, вновь преобразуется в аммоний и двуокись углерода, данный аммоний абсорбируется порталь-

ной циркуляцией и переносится в печень.

Вместе с данной модальностью вспомогательной и дополнительной пищевой терапии при хронической почечной болезни (п.12 нашего списка) к пациентам с терминальной хронической почечной недостаточностью применяется заместительная почечная терапия: перитонеальный диализ, гемодиализ или трансплантация почки. Дополнительно проводится лечение побочных заболеваний и отклонений, прямо связанных с хронической почечной недостаточностью. Кроме уже упомянутых мер и способов лечения, прописывается гипопротеиновая и гиперкалорийная диета, которая, в частности, включает от 0,6 до 0,8 г белка на кг веса в день с целью избежать избыточного потребления белков и, как следствие, аминокислот, являющихся составными компонентами белков. В конечном итоге избыток аминокислот приводит к началу их катаболизма, так как организм человека не использует полимерные макромолекулы для хранения аминокислот, в отличие от процессов, происходящих с углеводами, жирными кислотами и глицерином, поступающими с пищей. Так, глюкоза за счет процессов гликогенеза запасается в форме гликогена в печени и в мускулах; а масла и жиры из пищи запасаются в форме триглицеридов в адипозитах жировой ткани, но подобного не происходит в случае аминокислот. Аминокислоты, не использованные для анаболизма, проходят через дезаминирование аминокруппы, и их углеродные скелеты поступают в катаболические пути для получения энергии. Аминогруппа ( $\text{NH}_2$ ) далее преобразуется в аммиак ( $\text{NH}_3$ ), который немедленно в водной среде организма превращается в аммоний ( $\text{NH}_4$ ), на следующем метаболическом этапе аммоний поступает в цикл мочевины, где формируется мочевины, в последующем она выводится из организма в основном почечным путем.

Медицинское сообщество на протяжении длительного времени ищет, создает и использует методы лечения, связанные с влиянием и воздействием на этот процесс, призванные избежать формирования избытка ненужного аммония. С одной стороны, применяется уменьшение потребления белка с пищей, одновременно обеспечивается поддержание позитивного азотного обмена и энергетического баланса с целью избежать формирования излишних азотсодержащих отходов.

В связи с этим патент US 2457820 А предлагает введение смеси незаменимых аминокислот парентеральным, ректальным или оральным путем с целью поддержания должного азотного баланса при медицинских состояниях, связанных со слишком большой потерей белков, например после травм, после операций, при серьезном недостатке питания, при повреждении желудочно-кишечного тракта и подобных (Howe & Max, 1949).

Патент US 3764703 А описывает использование смеси из восьми незаменимых аминокислот в опциональном сочетании с L-аргинином или L-гистидином для лечения пациентов с хронической почечной болезнью путем внутривенного введения смеси, содержащей от 2,5 до 15 г азота на литр раствора (Bergstrom, et al., 1973). Упомянутая смесь также существует в форме таблеток для орального применения. Таким образом, два упомянутых патента предполагают использование смеси незаменимых аминокислот.

Позднее патент US 4100161 А "Способствование синтезу белков и угнетению формирования мочевины в организме с помощью кетоаналогов незаменимых аминокислот" описывает процедуру приготовления композиции для пищевого лечения, запатентована смесь разнородных солей альфа-кетоаналогов аминокислот с разветвленной цепочкой, в частности кетоаналогов валина, лейцина и изолейцина, эти три вещества из числа незаменимых аминокислот в сочетании с альфа-L-аминокислотами орнитин, лизин и гистидин. Кроме того, к смеси добавляются незаменимые аминокислоты L-тирозин и L-треонин и гидрокси-гамма-метилтиобутират кальция (Walser, 1978). В отношении незаменимых L-аминокислот - их количество в смеси настолько невелико, что пациент может потреблять их в виде белков высокого биологического качества, таких как изолированный белок сыворотки молока или яичный белок. Наконец, очень важно упомянуть, что в указанном патенте описывается использование в составе рацемических смесей (т.е. изомеров L и D) альфа-кетоаналогов аминокислот с разветвленной цепочкой, в этом случае необходимо учесть элементарные научные знания об аминокислотном составе человеческих белков, где все 19 аминокислот являются L-изомерами, за исключением глицина, который не содержит хирального углерода и не имеет оптических изомеров. В строгом смысле только 25% от описанной композиции, а именно L-кетоаналоги аминокислот валина, лейцина и изолейцина, являются полезными и эффективно связывают аммоний плазмы, превращаясь соответственно в валин, лейцин и изолейцин.

Патент US 4100293 А Валсера описывает использование альфа-кетоаналогов валина, лейцина, изолейцина, фенилаланина, метионина и L-гистидина. Дополнительно смесь может содержать L-аргинин, L-треонин и L-триптофан и используется для лечения заболеваний печени, сопровождаемых гипераммонемией и портосистемной энцефалопатией, а также для лечения детей, страдающих от врожденной гипераммонемией по причине нарушений ферментов, входящих в цикл мочевины или в цикл Кребса-Гензелейта.

Патент US 4228099 А Валсера описывает использование солей орнитина и аргинина, смешанных с солями кетоаналогов аминокислот с разветвленной цепочкой валина, лейцина и изолейцина, при лечении пациентов с хроническими заболеваниями печени, сопровождаемыми гипераммонемией и портосистемной энцефалопатией. Использование данных веществ при лечении пациентов с почечной недостаточностью тоже будет полезным.

Патент US 4296127 А Валсера заключается в использовании смеси солей полунезаменимых и незаменимых аминокислот. Избранные полунезаменимые аминокислоты - это орнитин, аргинин, цистеин и

тирозин, все из серии L-изомеров. Смесь используется для лечения больных с печеночными и почечными заболеваниями, а также для пациентов с потерей азота и в состоянии белкового голодания. Незаменимые аминокислоты выбираются из валина, лейцина, изолейцина, метионина, лизина, фенилаланина, треонина, триптофана и гистидана, все из серии L-изомеров.

Патент US 4320146 А Валсера заключается в использовании смеси солей орнитина и аргинина с альфа-кетоаналогами валина, лейцина и изолейцина. Эти вещества полезны как при индивидуальном приеме, так и в сочетании при лечении больных с заболеваниями печени и почек.

В свою очередь, Валсер в своем патенте СА 2317038 С публикует, что прием в качестве добавок к диете таблеток, содержащих смесь L-гистидина, L-изолейцина, L-лейцина, L-лизина, L-метионина, L-фенилаланина, L-треонина, L-триптофана, L-тирозина и L-валина, позволяет предотвращать и/или корректировать гипоальбуминемию у пациентов с диализом.

Патент Андерсона и др. US 4957938 А описывает улучшенную формулу питания для лечения пациентов с почечной болезнью, заключающуюся в смеси из 4 солей кетокислот аминокислот и L-аминокислот, в которой значительно улучшаются вкусовые качества смеси, ее температурная устойчивость и время жизни при хранении.

Патент US 4752619 А Валсера описывает смесь из солей L-аминокислот и кетоаналогов аминокислот.

US 20070141121 А1 Калтона описывает использование фракций соевого сапонина в чистом виде или в сочетании с кетоаналогами упомянутых незаменимых аминокислот. Описанная терапия в сочетании с низкобелковой диетой в расчете от 0,6 до 0,8 г на кг массы тела в день предлагается для лечения болезни почек, вызванной множественными кистами почек.

С другой стороны, патент СА 2331854 С Лоури и др. описывает жидкий продукт питания для орального приема или питания через зонд, применяемый с целью улучшения клубочковой функции почек у больных с почечной недостаточностью. Данный продукт, помимо белков, углеводов, жиров, витаминов и минеральных веществ, содержит как основной компонент L-аргинин, к которому для улучшения вкуса и приведения рН смеси к интервалу от 6 до 8 добавляется молочная кислота, адипиновая кислота или яблочная кислота. В другом варианте питательного продукта, описанного в данном патенте, к смеси L-аргинина с белками, углеводами, жирами, витаминами и минеральными веществами добавляется лимонная кислота в сочетании с цитратами, которые могут быть одним или несколькими из цитратов натрия, калия и кальция. Несмотря на то, что в данном патенте заявляется, что L-аргинин важен для улучшения функции почечных клубочков, также верно и то, что 1) L-аргинин не является незаменимой аминокислотой, и производится организмом в цикле мочевины или Кребса-Гензелейта, в котором освобождается молекула мочевины и регенерируется орнитин; 2) L-аргинин содержится в белках пищевых продуктах среднестатистической диеты в пропорции 4.7% (см. табл. 1), его молекулярная масса 168, и масса азота, приходящегося на аргинин в моле среднего белка, составляет 2,632 из 18,8 г азота на моль среднего белка в натуральных условиях, еще больше эта масса, если к стандартному белку добавляется продукт с высоким содержанием L-аргинина, такой как аминокислота, содержащая 4 атома азота на молекулу, что способствует увеличению метаболического резерва мочевины, которая и так находится на повышенном уровне и не выводится у больных с почечной недостаточностью.

Патент US 5210098 А Ната описывает использование пирувата и его солей путем внутривенного введения для предотвращения или лечения острой почечной недостаточности у пациентов с риском развития данного состояния или с его наличием в анамнезе.

Патент CN 1285340 С описывает получение и применение солей аминокислот с сульфатированными полисахаридами для пациентов с хроническим нефритом и почечной недостаточностью.

Другой патент Валсера US 4677121 А предлагает ежедневный прием дозы альфа-кетоизокапроновой кислоты (кетолейцина) или подходящей соли данной кислоты для снижения или ингибирования деградации белков мускулатуры у млекопитающих, в частности у людей. Данное состояние в основном наблюдается при реабилитации после хирургического вмешательства или при заболеваниях, приводящих к повреждению мышц.

Патент US 5945129 А Томаса Кнерра описывает процесс производства стерильных растворов для использования при диализе, при перинеальном диализе или в качестве раствора с ионами бикарбоната для внутривенного введения. Описываются этапы процесса, при котором эфиры карбоксильных кислот (молекулярное объединение кислоты со спиртом) смешиваются с солями бикарбоната в водном растворе в условиях нагревания для стерилизации. Могут использоваться как одновалентные, так и поливалентные спирты, в частности этанол, пропанол, изопропанол, глицерол или лактон. Эфиры карбоксильных кислот выбираются из числа: глюконо-О-лактон, диэтилсукцинат, диэтилтартарат, диэтилцитрат, этиллактат и диэтилкарбонат.

Патент CN 101076325 А Шин-Жен Шиао описывает использование фармацевтической композиции для уменьшения рН плазмы, данная композиция содержит съедобные карбоксильные кислоты в пропорции от 0,05 до 99,9% массы. Кислоты, которые описываются в патенте, это фумаровая кислота, янтарная кислота, альфа-гидроксикислоты, яблочная, тартаровая, лимонная, молочная кислоты и их соли натрия и калия. В дополнение к этому композиция содержит кофеин в пропорции от 0,1 до 6% массы, от 0 до 80

мас.% растительного компонента и от 0 до 96 мас.% наполнителя. Данная фармацевтическая композиция используется для профилактики, лечения и улучшения следующих состояний: аллергические заболевания, боль, инфекции, простуды, тромбы или бляшки при переливании крови или диализе, воспаления, рак, вирусные инфекции, отравления, деградация памяти, зависимость от кофеина и побочные эффекты онкологического медикамента паклитаксел. Кроме того, карбоксильные кислоты могут быть использованы в пропорции от 0,05 до 5 вес.% в смеси с пищей для животных, последняя в пропорции от 85 до 99,9% сухого веса.

WO 2007094600 A1 Жин Киу Парк описывает смесь для улучшения свойств памяти и обучения. Данная смесь содержит одну или более карбоксильную кислоту из числа янтарной кислоты, солей янтарной кислоты, фумаровой кислоты, солей фумаровой кислоты, эмульгирующий агент и концентрат сливы (европейской или корейской) или спиртовой экстракт из корейской сливы.

До настоящего момента можно было видеть, что патенты US 2457820 А Хове и US 3764703 А описывают использование смесей незаменимых аминокислот для орального или внутривенного приема.

Патенты US 4100161 А, US 410029 А, US 4228099 А, US 4296127 А, US 4320146 А, US 4957938 А, СА 2317038 С и US 4752619 А относятся к смешанным или индивидуальным солям кетоаналогов аминокислот с разветвленной цепочкой, в частности валина, лейцина и изолейцина, в сочетании с L-аминокислотами.

С другой стороны, US 20070141121 А1 описывает сочетание альфа-кетоаналогов аминокислот с фракциями соевого сапонина.

Патент СА 2331854 С описывает использование продуктов питания на основе белков, липидов и углеводов, дополненных L-аргинином, для использования при оральном приеме или для питания через зонд.

Другой патент US 5210098 А заключается в использовании пировиноградной кислоты и ее солей для лечения острой почечной недостаточности.

Патент CN 1285340 С описывает использование солей сульфатированных полисахаридов в сочетании с некоторыми L-аминокислотами как лечение для пациентов с хронической почечной недостаточностью.

Патент EP 0624374 В1 описывает использование сулодексида и содержащих его медикаментов для лечения пациентов с диабетической нефропатией.

Патент US 5945129 А описывает использование диалитических парентеральных растворов и растворов для внутривенного введения, содержащих эфиры карбоксильных кислот и бикарбонат.

Патент CN 101076325 А описывает использование различных карбоксильных кислот в сочетании с кофеином для лечения, профилактики и улучшения при различных состояниях.

Наконец, WO 2007094600 А1 включает янтарную и фумаровую кислоты и их соли для улучшения состояния памяти и обучения.

Выше были перечислены патенты для лечения пациентов с хронической почечной болезнью и иными заболеваниями на основе:

1) смеси незаменимых аминокислот для лечения больных с терминальной хронической почечной недостаточностью и с почечной недостаточностью на преддиалитической стадии,

2) смеси альфа-кетоаналогов незаменимых аминокислот в сочетании с незаменимыми L-аминокислотами,

3) смеси альфа-кетоаналогов незаменимых аминокислот в сочетании с фракциями соевого сапонина,

4) смеси сульфатированных полисахаридов с некоторыми L-аминокислотами,

5) использование сулодексида при диабетической нефропатии, и

6) использование пировиноградной кислоты или ее солей для лечения острой почечной недостаточности.

### Описание изобретения

Наше новое изобретение представляет собой смесь дикарбоновых и трикарбоновых кислот для использования при пищевом лечении пациентов с хронической почечной недостаточностью и иных расстройств, в частности, таких как острая почечная недостаточность, хроническая или острая патология печени, сопровождаемая гипераммонемией, наследственные заболевания, связанные с ферментными нарушениями в цикле мочевины, патологические состояния человека, сопровождаемые негативным азотным балансом, включая сепсис, ожоги, послеоперационные травмы, парентеральное дополнение к питанию, включающее в себя смесь аминокислот, прием энтеральных добавок к питанию, саркопению, рак, недостаточное питание и сахарный диабет. Более конкретно данная смесь состоит из 1) рацемической смеси яблочной кислоты (гидроксипутандиовой кислоты), 2) фумаровой кислоты (транс-бутендиовой кислоты), 3) янтарной кислоты (бутандиовой кислоты), 4) лимонной кислоты (2-гидроксипропан-1,2,3-трикарбоновой кислоты) в сочетании с бикарбонатом натрия и одним из карбоната кальция и лактата кальция.

Использование любой из указанных кислот: лимонной, яблочной, фумаровой и янтарной кислоты в чистом виде, не сочетая с другими кислотами, также является полезным при лечении хронической по-

ческой недостаточности, как и для лечения других патологий, упомянутых в разделе "Область применения" настоящего патента, подобно тому как в патенте US 5210098 А Ната описывается использование пировиноградной кислоты и ее солей для лечения острой почечной недостаточности.

Научные основания нашего нового изобретения иные, чем для вышеперечисленных патентов, где заявляется, что применение альфа-кетаналогов аминокислот с разветвленной цепочкой в чистом виде или в сочетании с L-аминокислотами способствует формированию соответствующих им аминокислот: валина, лейцина и изолейцина путем трансаминирования аминокислот; в нашем случае обоснование находится на уровне цикла лимонной кислоты, где происходит обратимое трансаминирование оксалоацетата с формированием аспартата, или анаплеротическая реакция замещения, состоящая в дезаминировании аспартата и формировании оксалоацетата. Кроме этой, существует еще один путь на уровне цикла лимонной кислоты, представляющий собой обратимую реакцию трансаминирования альфа-кетоглутарата с продуктом в виде глутамата и обратную реакцию дезаминирования глутамата с продуктом в виде альфа-кетоглутарата. Таким образом, научное обоснование нашего изобретения опирается на следующие факты:

1. Цикл трикарбоновых кислот начинается с того, что ацетил-кофермент А (см. фиг. 1) вступает в реакцию с оксалоацетатом, в результате чего образуется лимонная кислота, являющаяся первой целью и объектом нашего изобретения. После прохождения нескольких промежуточных стадий цитрат преобразуется в альфа-кетоглутарат, который в дальнейшем соединяется с коферментом А, образуя сукцинил-кофермент А, который далее приводит к сукцинату, являющемуся второй целью нашего изобретения. Сукцинат теряет два электрона в ходе окисления и превращается в фумарат как третью цель нашего изобретения. На следующем метаболическом этапе происходит гидратация сукцината с формированием малата, представляющего собой четвертую цель нашего изобретения. Необходимо отметить, что в цикле трикарбоновых кислот речь идет об их солях, среди прочих, цитрате, сукцинате, фумарате и малате.

Наше изобретение представляет собой смесь лимонной, янтарной, фумаровой и яблочной кислот, которые в водной среде организма диссоциируют с образованием соответствующих ионов цитрата, сукцината, фумарата и малата.

Особенно интересно, что цикл лимонной кислоты является универсальным и существует не только в организме человека, но представлен во всех трех доменах живых организмов, существующих на Земле, а именно 1) в домене эукариоты - в этот домен входят царства животных, растений, грибов и протистов, 2) в домене археи и 3) в домене бактерии. Данный цикл представляет собой общий центр или ось метаболизма любой клетки, будь-то эукариотическая клетка с настоящим ядром, как в случае со всеми клетками человеческого организма, или прокариотическая клетка, как в случае бактерий, не обладающих настоящим ядром. Данный цикл лимонной кислоты является амфиболическим, связанным с двумя взаимосвязанными функциями или важнейшими метаболическими путями, а именно:

1а) Катаболическая функция или путь, в котором питательные вещества, такие как белки в виде аминокислот, углеводы в виде глюкозы, триглицериды в виде глицерина и жирных кислот преобразуются в пируват и далее включаются в цикл трикарбоновых кислот. После потери одного углерода и освобождения  $\text{CO}_2$  пируват превращается в ацетил-кофермент А, и после его объединения с оксалоацетатом происходит регенерация лимонной кислоты катаболическим путем, в ходе чего выделяется энергия в виде АТФ и разнообразных переносчиков электронов, таких как НАД и ФАД.

1б) Анаболическая функция или путь, в ходе которого некоторые промежуточные вещества, входящие в цикл лимонной кислоты, используются для биосинтеза мономеров. Так, для биосинтеза глюкозы (глюконеогенеза) используется оксалоацетат, а для биосинтеза жирных кислот используется ацетил-кофермент А. При биосинтезе незаменимых аминокислот (глицина, L-аланина, L-глутамин, L-пролина, L-серина, L-тирозина) в качестве источника для синтеза используется промежуточный оксалоацетат. То же самое вещество формируется из кислот в нашем изобретении: янтарной, фумаровой и яблочной кислот, которые в водной среде нашего организма образуют соответственно сукцинат, фумарат и малат. В частности, сукцинат под действием фермента сукцинат дегидрогеназы превращается в фумарат. Далее, фумарат под действием фермента фумаразы превращается в L-малат. Наконец, L-малат под действием фермента малат дегидрогеназы превращается в оксалоацетат. Другой промежуточный элемент цикла - это альфа-кетоглутарат, который служит источником для синтеза глутаминовой кислоты путем обратимого трансаминирования. Далее путем дополнительного трансаминирования формируется глутамин и иные связанные с ним аминокислоты. Упомянутый альфа-кетоглутарат производится путем метаболических превращений лимонной кислоты, которая в водной среде организма диссоциирует в цитрат, то же самое вещество, которое входит в наше изобретение. Данные метаболические реакции предполагают действие фермента аконитазы на цитрат для образования цис-аконитата. В следующей реакции этот же фермент аконитаза действует на цис-аконитат, приводя к образованию изоцитрата. На следующем этапе метаболического пути фермент изоцитрат дегидрогеназа действует на изоцитрат и приводит к образованию альфа-кетоглутарата.

Как показано на фиг. 2, данные пути биосинтеза аминокислот, глюкозы и жирных кислот извлекают промежуточные вещества из цикла и потому известны как катаплеротические реакции, которые, гипотетически, могут привести к остановке цикла за счет извлечения промежуточных веществ. Этого не проис-



ходит, так как цикл лимонной кислоты не может быть остановлен. Для противодействия этим катаплетическим путям существуют пути и реакции для восполнения промежуточных веществ, известные как анаплетические реакции. Из них наибольшее значение имеет реакция, катализируемая ферментом пируваткарбоксилазой, который производит оксалоацетат из пирувата (реакция 1). Другая анаплетическая реакция для восполнения промежуточных веществ цикла - это прямое превращение фосфоенолпирувата в оксалоацетат с помощью фермента фосфоенолпируваткарбоксилазы (реакция 2). Еще одна предполагает обратимое трансминирование аспартата в оксалоацетат (реакция 3). Кроме того, под действием фермента малик-энзима или малатдегидрогеназы происходит реакция восстановительного карбоксилирования пирувата с образованием малата (реакция 4). Наконец, глутамат преобразуется в альфа-кетоглутарат в ходе обратимого трансминирования (реакция 5). Подводя итог, были перечислены три анаплетических реакции, производящие и восполняющие оксалоацетат, а именно анаплетическая реакция превращения фосфоенолпирувата в оксалоацетат, анаплетическая реакция превращения пирувата в оксалоацетат и анаплетическая реакция превращения аспартата в оксалоацетат. Четвертая анаплетическая реакция производит малат из пирувата и последняя пятая анаплетическая реакция производит альфа-кетоглутарат из глутамата.

Таким образом, цикл лимонной кислоты представляет собой:

a) Универсальный метаболический цикл, существующий у всех живых организмов, принадлежащих к трем доменам: к домену эукариотов, который включает в себя животных и человека, как предназначение нашего изобретения, растения, грибы, протистов, и к другим двум доменам архей и бактерий.

b) Метаболический цикл, находящийся в центре общего метаболизма.

c) Амфиболический цикл с двумя взаимосвязанными метаболическими путями, один путь катаболизма, приводящий к использованию соединений углерода для получения энергии и ее запасания в АТФ и в переносчиках электронов НАД и ФАД, и другой путь анаболизма, в котором промежуточные вещества цикла, в частности оксалоацетат и альфа-кетоглутарат, используются как исходные вещества для синтеза других молекул, в очень частном случае для синтеза незаменимых аминокислот, что является важной темой в научном обосновании нашего патента.

d) В свою очередь, анаболический путь приводит к извлечению из цикла определенных промежуточных веществ (оксалоацетата, альфа-кетоглутарата и ацетил-кофермента А) для формирования новых молекул, отличных от участвующих в цикле, подобные реакции известны как катаплетические; они компенсируются реакциями восполнения или восстановления промежуточных веществ, известными как анаплетические реакции.

2. Другим научным основанием нашего изобретения является факт того, что в цикле мочевины происходит формирование мочевины и орнитина из L-аргина под действием аргиназы. В данном цикле для производства мочевины потребляется энергия АТФ.

Мочевина является основным способом экскреции азотосодержащих соединений у уреотелических животных, в том числе у человека. Мочевина - это небольшая молекула с молекулярным весом 48, которая может распадаться на аммоний и углекислый газ под действием уреазы кишечника.

Неуреотелические животные, такие как рыбы, удаляют ненужный азот в водной среде в виде аммония, без его преобразования в мочевины.

Животные, впадающие в зимнюю спячку, такие как медведь, не накапливают мочу, в связи с чем должны обладать альтернативными метаболическими путями, позволяющими повторно использовать сформировавшуюся мочевины.

Собака породы далматин, будучи уреотелическим животным, удаляет азотистые отходы (в том числе) в виде мочевой кислоты.

Рептилии и птицы удаляют азотосодержащие отходы в виде мочевой кислоты.

У насекомых существуют мальпигиевы сосуды, которые представляют собой трубчатые структуры, слепой конец которых находится в контакте с гемолимфой, а другой конец выходит в заднюю часть кишечника насекомого.

С анатомической точки зрения у плоских червей и планарий наблюдаются первые специализированные для экскреции структуры: протонефридии, соединенные одним своим концом с целомами, другим концом открытые во внешнюю животному среду через нефропоры. Другая выделительная структура, еще более продвинутая в эволюционном смысле - это метанефридии моллюсков и аннелид. Метанефридии представляют собой трубки, открытые внутренним концом в целом и внешним концом во внешнюю среду через нефропоры.

Упомянутые факты позволяют оценить метаболическое разнообразие в удалении от ходов азотистого обмена: аммоний у рыб, мочевая кислота у рептилий и птиц, мочевины у уреотелических животных. Также отмечается анатомическое разнообразие, которое отсылает к дальнейшей связи, существующей между мочевыводящей системой, пищеварительной системой и кожей. В частности, мы имеем в виду мальпигиевы сосуды, которые соединяются с кишечником у насекомых. Это объясняет перенос определенной части мочевины в кишечник, а именно приблизительно 25% мочевины плазмы выводится таким образом, кроме того, приблизительно 10% мочевины выводится через кожу с потом, что может быть воспоминанием о том периоде развития жизни, когда доминировали моллюски и аннелиды.

Наше изобретение включает и предполагает следующее (см. фиг. 3): в первую очередь, восполнение цитрата, формирующегося из лимонной кислоты, за чем следуют несколько метаболических шагов - синтез цис-аконитата, затем изоцитрата и в конечном итоге альфа-кетоглутарата. Во вторую очередь, восполнение сукцината, формирующегося из янтарной кислоты, с последующим синтезом фумарата, затем малата и далее синтеза оксалоацетата. Третьей целью является восполнение фумарата из фумаровой кислоты, за чем следует синтез малата и дальнейшее получение оксалоацетата. Четвертой целью является восполнение малата из яблочной кислоты, который далее служит для синтеза оксалоацетата. Рассматривая пять анаплеротических реакций, связанных с циклом лимонной кислоты, для наших целей не интересны две реакции, включающие трансаминирование аспартата до оксалоацетата и трансаминирование глутамата до альфа-кетоглутарата, так как они сопровождаются доминированием уже существующих аминокислот. Остаются три пути восполнения промежуточных продуктов цикла, не подразумевающие трансаминирования. Два из них восполняют оксалоацетат из пирувата и фосфоенолпирувата, а еще один восполняет малат из пирувата.

Наше изобретение отличается от предшествующих патентов, основанных на применении незаменимых аминокислот оральным или внутривенным путем или на использовании альфа-кетоналогов незаменимых аминокислот с разветвленной цепочкой в сочетании с незаменимыми аминокислотами. Отличается оно и от того, что происходит естественным образом внутри живой клетки, в частности, на уровне митохондрии, где функционирует цикл лимонной кислоты. Первая наша задача - это восполнение цитрата из лимонной кислоты с его превращением в последующих реакциях в альфа-кетоглутарат и выделением двуокиси углерода в равной молярной пропорции, так, один моль цитрата приводит к выделению одного моля двуокиси углерода и образованию одного моля альфа-кетоглутарата. Этот процесс не происходит естественным образом в природе, так как в биологических условиях цитрат регенерируется в ходе реакции ацетил-кофермента А с оксалоацетатом, катализируемой ферментом цитратсинтазой. Наша вторая задача - восполнение сукцината, который преобразуется в фумарат, затем в малат и в конечном счете в оксалоацетат, данная ситуация восполнения также не встречается в биологических системах. Третья цель - восполнение фумарата из фумаровой кислоты, что далее приводит к манату и конечном счете к оксалоацетату, подобное восполнение также, как и восполнение сукцината, не происходит естественно в биологических системах. Четвертая цель - восполнение малата из яблочной кислоты, в биологических системах малат естественным образом восполняется только из пирувата под действием малик-энзима, а в случае нашего изобретения происходит его прямое восполнение без вмешательства или действия на какое-либо вещество и без действия какого-либо специфического фермента.

Кроме того, в нашем изобретении существует опция добавления к смеси других дикарбоновых кислот, таких как винная кислота и/или гидротартрат калия для улучшения вкуса и растворимости упомянутой смеси, и дополнительных агентов, связывающих фосфор, таких как карбонат кальция, ацетат кальция, глюконат кальция или лактат кальция. Такие агенты необычайно полезны при лечении пациентов с почечной недостаточностью на стадии 4 и 5, так как в этом состоянии очень распространено наличие у пациентов гиперфосфатемии, особенно у пациентов с длительной эволюцией хронической почечной недостаточности.

Дополнительным элементом настоящего патента является включение бикарбоната натрия в смесь дикарбоновых кислот (янтарной, фумаровой и яблочной кислоты) и трикарбоновой лимонной кислоты. Бикарбонат натрия является полезным для больных с почечной недостаточностью, так как позволяет устранить хронический метаболический ацидоз. Дополнительно, он служит для балансировки рН смеси кислот или отдельно взятых карбоновых кислот, проявляя антикислотный эффект.

Другой дополнительный по отношению к смесям в настоящем патенте опциональный (они могут присутствовать или нет) элемент или элементы - это пищевые добавки, повышающие привязанность пациента к медицинскому лечению:

(1) искусственные подсластители, такие как аспартам, ацесульфам и/или сукралоза, и натуральные подсластители, такие как дисахариды - сахароза и лактоза или моносахариды - глюкоза и фруктоза.

Кроме того, возможно опциональное (они могут присутствовать или нет) добавление к смесям настоящего патента нутрицевтических веществ, таких как инулин, сироп агавы, таурин, метилсульфонилметан, альфа-липоевая кислота и L-карнитин.

Как часть орального лечения пациента с хронической почечной недостаточностью, кроме медикаментов, индивидуально показанных каждому пациенту, в рутинном порядке прописывается прием добавок, представляющих собой аскорбиновую кислоту, фолиевую кислоту, сульфат железа, кальцитриол и комплекс В. С целью уменьшения количества и разнообразия прописанных лекарственных средств упомянутые лекарственные компоненты - аскорбиновая кислота, фолиевая кислота, сульфат железа, кальцитриол и комплекс В опционально добавляются в смесь карбоновых кислот, что возможно в связи с их высокой растворимостью и приятным вкусом.

Для определения количества дикарбоновых кислот, которые будут достаточны для получения оксалоацетата и кетоглутарата, и для связывания путем трансаминирования аммония, возникающего при метаболизме аминокислот, и в гораздо меньшей степени в ходе метаболизма пиримидиновых оснований и других веществ, обладающих аминогруппами, амидогруппами и иминогруппами, обратимся к следую-

щим данным:

1. Рекомендуется придерживаться диеты, ограниченной потреблением от 0.6 до 0.8 г белка на кг веса пациента в день; для пациента весом 70 кг количество потребляемого белка должно быть от 42 до 56 г в день, в идеальном варианте представленного белками высокого биологического качества.

2. Среднее содержание аминокислот в большом числе белков, тех же, что потребляются с пищей, следующее: см. табл. 1, столбец 4. Из данных 20 аминокислот 14 включают один атом азота (N), 4 обладают двумя азотами, 1 имеет 3 азота и 1 обладает 4 атомами азота. Их молекулярный вес приводится в столбце 6. Соотнося эту информацию с вышеупомянутыми данными, получаем среднюю массу одного моля белка 125,76 г, содержащего 18,802 г азота.

Таблица 1  
Средний аминокислотный состав среднестатистического белка

Название аминокислоты (А.К.)	Эмпирическая формула	Доля в белке <sup>0</sup>	Атомов N на А.К.	Молекулярная масса А <sup>1</sup>	Пропорциональная масса А <sup>2</sup>	Доля атомов N <sup>3</sup>	Масса атомов N <sup>4</sup>
Аланин	O <sub>2</sub> C <sub>3</sub> H <sub>8</sub> N <sub>1</sub>	9 %	1	90	8.1	0.09	1.26
Аргинин	O <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub>	4.7 %	4	168	7.896	0.188	2.632
Аспарагин	O <sub>2</sub> C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> N <sub>2</sub>	4.4 %	2	117	5.148	0.088	1.232
Аспарагиновая кислота	O <sub>2</sub> C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> N <sub>1</sub>	5.5 %	1	102	5.61	0.055	0.77
Цистеин	O <sub>2</sub> C <sub>3</sub> H <sub>8</sub> S <sub>1</sub> N <sub>1</sub>	2.8 %	1	122	3.416	0.028	0.392
Глутамин	O <sub>3</sub> C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> N <sub>2</sub>	3.9 %	2	147	5.733	0.078	1.092
Глутаминовая кислота	O <sub>4</sub> C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> N <sub>1</sub>	6.2 %	1	148	9.176	0.062	0.868
Глицин	O <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> N <sub>1</sub>	7.5 %	1	76	5.7	0.075	1.05
Гистидин	O <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> N <sub>3</sub>	2.1 %	3	158	3.318	0.063	0.882
Изолейцин	O <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>14</sub> N <sub>1</sub>	4.6 %	1	132	6.072	0.046	0.644
Лейцин	O <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>14</sub> N <sub>1</sub>	7.5 %	1	132	9.9	0.075	1.05
Лизин	O <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub>	7 %	2	148	10.36	0.14	1.96
Метионин	O <sub>2</sub> C <sub>3</sub> H <sub>12</sub> S <sub>1</sub> N <sub>1</sub>	1.7 %	1	150	2.55	0.017	0.238
Фенилаланин	O <sub>2</sub> C <sub>9</sub> H <sub>13</sub> N <sub>1</sub>	3.5 %	1	167	5.845	0.035	0.49
Пролин	O <sub>2</sub> C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> N <sub>1</sub>	4.6 %	1	116	5.336	0.046	0.644
Серин	O <sub>3</sub> C <sub>3</sub> H <sub>8</sub> N <sub>1</sub>	7.1 %	1	106	7.526	0.071	0.994
Треонин	O <sub>3</sub> C <sub>4</sub> H <sub>10</sub> N <sub>1</sub>	6 %	1	120	7.2	0.06	0.84
Триптофан	O <sub>2</sub> C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub>	1.1 %	2	208	2.288	0.022	0.308
Тирозин	O <sub>3</sub> C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> N <sub>1</sub>	3.5 %	1	184	6.44	0.035	0.49
Валин	O <sub>2</sub> C <sub>3</sub> H <sub>12</sub> N <sub>1</sub>	6.9 %	1	118	8.142	0.069	0.966
		100 %			125.76	1.34	18.8

<sup>0</sup> - значения средние для большого числа белков. Отдельно взятые белки могут обладать значительными отклонениями от данных значений.

<sup>1</sup> - атомные массы элементов, составляющих аминокислоты, следующие: водород 1, углерод 12, азот 14, кислород 16 и сера 32.

<sup>2</sup> - пропорциональная масса каждой аминокислоты (А.К.) была получена умножением доли каждой аминокислоты в среднестатистическом белке на ее молекулярную массу. Отсюда при суммировании пропорциональной массы каждой аминокислоты в составе белка получаем массу (моль) среднего белка 125,76 г.

<sup>3</sup> - доля атомов азота из каждой аминокислоты в белке равна результату умножения массовой доли аминокислоты на число атомов азота, деленное на молекулярный вес аминокислоты.

Сумма долей атомов азота всех аминокислот, составляющих средний белок, составляет 1,34.

<sup>4</sup> - так как один моль азота весит 14 г, можно заключить что 1,34 моль азота соответствует массе 18,8 г.

В соответствии с диетой, ограниченной 0,6 г белка на кг массы тела в день, человек, весящий 70 кг, должен потреблять 42 г белка, которому соответствуют 6,28 г азота (эквивалентно 448,54 ммоль азота).

В случае диеты с 0,8 г белка на кг веса в день человек весом 70 кг должен потреблять 42 г белка, которому соответствуют 8,37 г азота (эквивалентно 598,05 ммоль азота).

Принимая в расчет число Амедео Авогадо, в соответствии с которым моль любого вещества соответствует  $6,022 \times 10^{23}$  молекулам (г-молекула), можем прийти к следующему выводу:

3. Для последующего связывания 6,28 г азота (448,54 ммоль азота, так как один моль азота весит 14 г), содержащегося в 42 г белка, необходимо такое же количество дикарбоновых и трикарбоновых кислот в миллимолях. Данный расчет проведен для нормальных условий, естественно, в условиях стресса, в частности сепсиса, ожогов, сопутствующих заболеваний и диабета, требования будут более высокими.

Так как смесь карбоновых кислот в равных частях обладает молекулярной массой 140 (см. табл. 2), один моль этой смеси весит 140 г. Для получения 448,54 ммоль данных кислот необходимо 62,79 г этих веществ, а для получения 598,05 миллимоль необходимо 83,73 г (смеси) дикарбоновых и трикарбоновых кислот.

Таблица 2  
Средняя молекулярная масса карбоновых кислот  
и их равноколичественной смеси

Карбоновые кислоты	Молекулярная масса
Янтарная кислота	118
Фумаровая кислота	116
Яблочная кислота	134
Лимонная кислота	192
Усреднённый вес (равноколичественная смесь)	140

Выведение мочевины и других низкомолекулярных азотсодержащих соединений осуществляется с потом в пропорции 10%, с испражнениями 25%, а также вывод аммония через мочу 10% и еще 10% за счет сохранившейся функции почек. Данные пропорции представляют собой приблизительно 35% выведения азота и азотистых соединений путями альтернативными почечной экскреции и еще 20% почечным путем (10% в форме аммония и 10% остаточная почечная функция). Если учесть, что из потребляемого ежедневно белка приблизительно 55% содержащегося в нем азота выводится через упомянутые пути, можно уменьшить прием карбоновых кислот приблизительно вдвое. Таким образом, ежедневная норма приема составляет от 31,40 до 41,86 г карбоновых кислот в случае потребления соответственно от 42 до 56 г белка.

Эффекты и полезные следствия настоящего изобретения следующие:

1. Связывание аммония до образования мочевины на уровне печени, что вызывает:
  - 1.1 уменьшение концентрации аммония в организме и снижение его токсического эффекта,
  - 1.2 уменьшение концентрации мочевины в организме и снижение ее токсического эффекта.
2. Связывание аммония через дикарбоновые кислоты: янтарную, фумаровую и яблочную кислоту, которые путем катализируемых ферментами реакций превращаются в кетокислоту оксалоацетат, т.е. то вещество, которое при трансаминировании преобразуется в аспартат и другие родственные аминокислоты. С другой стороны, лимонная кислота после преобразования в цис-аконитат и изоцитрат теряет один углерод в форме  $\text{CO}_2$  и превращается в альфа-кетоглутарат, который путем трансаминирования преобразуется в глутамат и родственные с ним аминокислоты.
  - 2.1. Улучшение азотного обмена,
  - 2.2. Увеличение синтеза не заменимых аминокислот,
  - 2.3. Улучшение состояния питания и
  - 2.4. Увеличение уровней альбумина в плазме крови.
3. Улучшение вкусовых качеств по сравнению с продуктами в предыдущих патентах, основанных на смесях кальциевых солей альфа-кетоаналогов аминокислот с разветвленной цепочкой и смесях L-аминокислот.
  4. Улучшение привязанности пациентов к лечению.
  5. Повышение качества жизни.
  6. Уменьшение стоимости лечения.
  7. При включении в смесь карбоната кальция, ацетата кальция, глюконата кальция или лактата кальция происходит связывание фосфата. Упомянутое включение солей кальция приносит следующие преимущества:
    - 7.1. Участие в балансировке pH смеси,
    - 7.2. Защита желудка,
    - 7.3. Дополнительное уменьшение стоимости лечения терминальной почечной болезни и облегчение следования курсу лечения за счет избавления от необходимости приема дополнительных медикаментов, связывающих фосфор, которые иначе пациент должен был бы потреблять отдельно.
  8. Облегчение метаболического ацидоза как состояния, очень часто встречающегося у пациентов с почечной недостаточностью на стадиях 4 и 5, за счет добавки бикарбоната натрия, выполняющего две следующих задачи:
    - 8.1. балансировку смеси дикарбоновых кислот,
    - 8.2. облегчение метаболического ацидоза, характерного для стадий 4 и 5 ХПН, и
    - 8.3. защиту от гиперкалиемии и ее негативных, потенциально летальных эффектов, усугубляющихся в состоянии ацидоза.

Лечение дикарбоновыми и трикарбоновыми кислотами сохраняет, предотвращает ухудшение и даже улучшает почечную функцию, позволяя избежать заместительной почечной терапии с сопутствующими этой терапии плохим качеством жизни больного и высокой финансовой нагрузкой для родственников и/или государственных медицинских организаций. Оно позволяет избежать частых госпитализаций и пребывания в больнице для проведения терапевтических процедур и в связи с осложнениями данных процедур. У других пациентов лечение замедляет ухудшение почечной функции и позволяет отложить применение заместительной почечной терапии. У таких пациентов лабораторные показатели и качество жизни остаются благоприятными в период ожидания трансплантации почки. У еще одной группы пациентов лечение используется как дополнение в заместительной почечной терапии для повышения качества жизни и улучшения лабораторных параметров таких больных.

Следующие клинические случаи иллюстрируют преимущества и достижения настоящего изобретения:

#### Случай 1.

Ретроспективный анализ: пациент мужского пола, 82 года, с историей наличия сахарного диабета типа II на протяжении 25 лет, в августе 2010 г. у него была диагностирована Терминальная Почечная Недостаточность стадии V, сопровождаемая уровнем мочевины в плазме 129,5; креатинина - 3,3; азот мочевины в крови - 60,51; гемоглобин - 11,8; калий - 5,1; фосфор - 4,5; кальций - 9,4 и общий белок в моче 250 мг/л. Отделение нефрологии приступило к исполнению протокола для проведения перитонеального диализа. В ноябре 2010 г., до начала орального приема карбоновых кислот, показатели клиренса креатинина в моче за 24 ч были 16,46 мл/мин, объем мочи 17,5 дл, креатинин в плазме 3,14 и креатинин в моче - 39,82 мг/дл. Пациент отказался от заместительной почечной терапии и начал применять лечение, описываемое в настоящем патенте, сочетая его с низкобелковой диетой в диапазоне от 0,6 до 0,8 г белка на кг массы в день. В июне 2014 г. перенес перелом бедра, в связи с чем был установлен полный протез бедра и проведено переливание 2 единиц крови; его биохимические параметры были: гемоглобин - 11,5; мочевины - 141; креатинин - 3,2; азот мочевины в крови - 66; аммоний плазмы - 5 (норма от 9 до 33). В августе 2014 г. клиренс креатинина в моче за 24 ч был на уровне 25,36 мл/мин с объемом мочи 23,7 дл, креатинином плазмы 2,41 и креатином мочи 33,91. В ноябре 2014 г. исполнилось 4 года с начала лечения. Наблюдается улучшение в клиренсе мочи за 24 ч со значения до начала лечения в 16,46 мл/мин, после 4 лет значение находится на уровне выше, чем начальное, последнее значение клиренса 25,36 мл/мин.

#### Случай 2.

Ретроспективный анализ: пациент женского пола возрастом 50 лет с историей серьезной артериальной гипертензии со значениями 240/140 mmHg. В сентябре 2013 г. начала заместительную почечную терапию в форме гемодиализа, 3 сессии в неделю на протяжении 2 месяцев. После 2 месяцев гемодиализа ее лабораторные параметры были следующими: гемоглобин - 10; креатинин плазмы - 6,7; мочевины - 133; клиренс креатинина мочи за 24 ч - 10,84 мл/мин. В ноябре 2013 г. начала лечение карбоновыми кислотами, принимая их оральным путем, сочетая это с низкобелковой диетой в диапазоне от 0,6 до 0,8 г белка на кг массы в день. Пациент не стала продолжать ходить на сессии гемодиализа, в связи с чем в январе 2014 г. был удален центральный катетер. Последняя оценка состояния пациента была произведена в сентябре 2014 г. Необходимо отметить, что пациент на протяжении последних месяцев прервал прием карбоновых кислот в связи с отсутствием медикамента. Лабораторные показатели в сентябре 2014 г. были следующие: гемоглобин - 9,6; креатинин плазмы - 5,1; мочевины - 200; азот мочевины в крови - 84; калий - 5,2; фосфор - 6,8; кальций - 8,2; альбумин - 4,4. После 60 дней гемодиализа, одного года без диалитического лечения и двух месяцев с момента прерывания лечения карбоновыми кислотами пациент демонстрирует снижение гемоглобина на 0,4; снижение креатинина плазмы с 6,7 до 5,1 и умеренное повышение мочевины с 133 до 200.

#### Случай 3.

Ретроспективный анализ: пациент мужского пола, 72 года, с историей системной гипертензии, 40 лет жизни с сахарным диабетом и терминальной почечной недостаточностью. В ноябре 2012 г. результаты лабораторных анализов следующие: гемоглобин - 12,2; креатинин плазмы - 5,3; мочевины - 127; азот мочевины в крови - 59. Пациент отказывается от заместительной почечной терапии и в ноябре 2012 г. начинает оральный прием карбоновых кислот. На тот момент уровень креатинина плазмы составлял 6,74; мочевины - 209; азот мочевины в крови - 97,7. В ноябре 2013 г., дата его последнего визита, лабораторные анализы показали креатинин плазмы - 3,9; мочевины - 58; азот мочевины в крови - 27. Спустя восемь месяцев пациент перенес пневмонию и инфаркт миокарда, была произведена эндотрахеальная интубация, пациент скончался от последствий инфаркта миокарда. За год лечения карбоновыми кислотами произошло улучшение показателей состояния пациента: уровень креатинина плазмы уменьшился более чем на 42%, и уровень мочевины уменьшился на 72%.

#### Случай 4.

Ретроспективный анализ: пациент мужского пола, 35 лет, была диагностирована терминальная почечная недостаточность вторичная по отношению к гипоплазии почек. В мае 2014 г. была начата заместительная почечная терапия в форме экстренного диализа, результаты лабораторных анализов на тот момент были: гемоглобин - 6,9; креатинин плазмы - 21,3; мочевины - 216; калий - 4,4. Через месяц был начат прерывистый перитонеальный диализ, состоящий из 20 сессий каждую неделю. К моменту начала перитонеального диализа лабораторные анализы были: гемоглобин - 7,4; креатинин плазмы - 17; мочевины - 226; мочевая кислота - 10,1; клиренс креатинина мочи за 24 ч - 2,65 мл/мин. В июне 2014 г. лабораторные анализы показывали: гемоглобин - 8,4; креатинин плазмы - 17,7; мочевины - 215. 2 сентября был начат оральный прием карбоновых кислот в сочетании с низкобелковой диетой. К 22 сентября 2014 г., 20 дней после начала данного лечения, был начат курс амбулаторного продолжительного перитонеального диализа, включающий 4 сессии в день. 20 октября 2014 г., спустя 2 месяца после начала лечения карбоновыми кислотами и месяц после начала курса амбулаторного перитонеального диализа, наблюдается драматическое изменение в лабораторных показателях: гемоглобин - 12,7; креатинин плазмы - 12,77; мочевины - 86,2.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция, включающая лимонную кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту и яблочную кислоту в сочетании с бикарбонатом натрия и одним из карбоната кальция и лактата кальция, для снижения концентрации мочевины у больных с хронической почечной недостаточностью.

2. Композиция по п.1, в которой количество лимонной кислоты составляет от 12 до 600 ммоль (от 2,304 до 116,4 г).

3. Композиция по п.1, в которой количество янтарной кислоты составляет от 10 до 600 ммоль (от 1,18 до 70,8 г).

4. Композиция по п.1, в которой количество фумаровой кислоты составляет от 10 до 600 ммоль (от 1,16 до 69,6 г).

5. Композиция по п.1, в которой количество яблочной кислоты составляет от 10 до 600 ммоль (от 1,34 до 80,4 г).

6. Композиция по п.1, представленная в форме порошка для разведения в питьевой воде или фруктовом соке, в форме шипучих таблеток или форме препаратов, предварительно смешанных или разведенных во фруктовом соке или напитках.

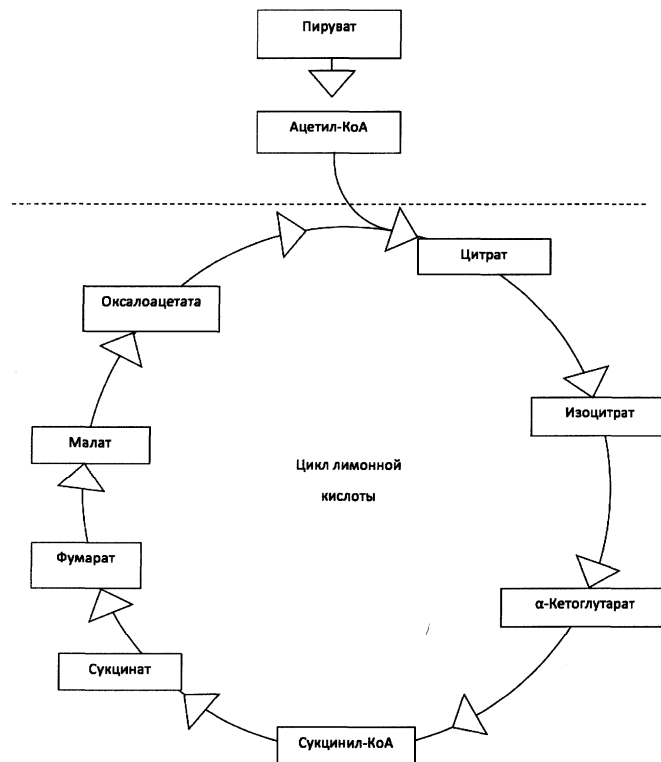
7. Композиция по п.1, дополнительно содержащая ацетат кальция и/или глюконат кальция.

8. Композиция по п.1, дополнительно содержащая аскорбиновую кислоту, фолиевую кислоту, сульфат железа, В комплекс и/или кальцитриол.

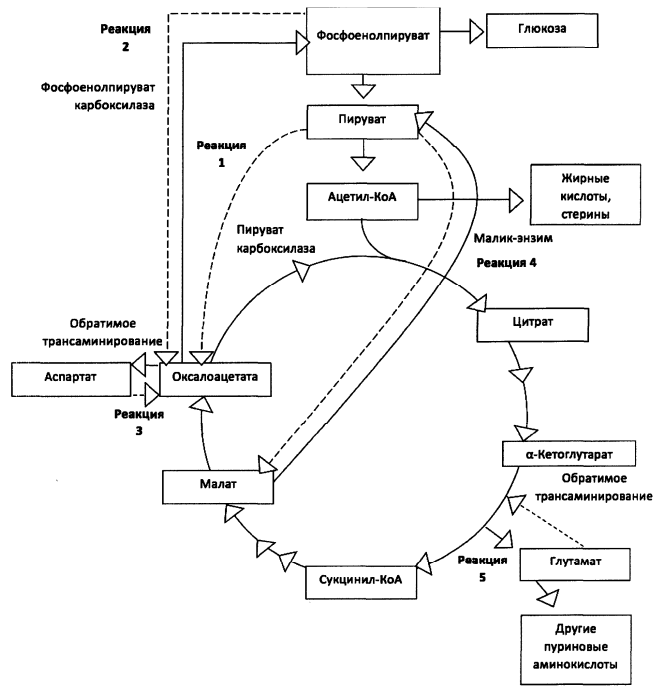
9. Композиция по п.1, дополнительно содержащая искусственные подсластители ацесульфам, аспартам и/или сукралозу.

10. Композиция по п.1, дополнительно содержащая моносахариды фруктозы и/или глюкозы; дисахариды: сахарозу и/или лактозу, и/или олигосахариды инулина, и/или сироп американской агавы.

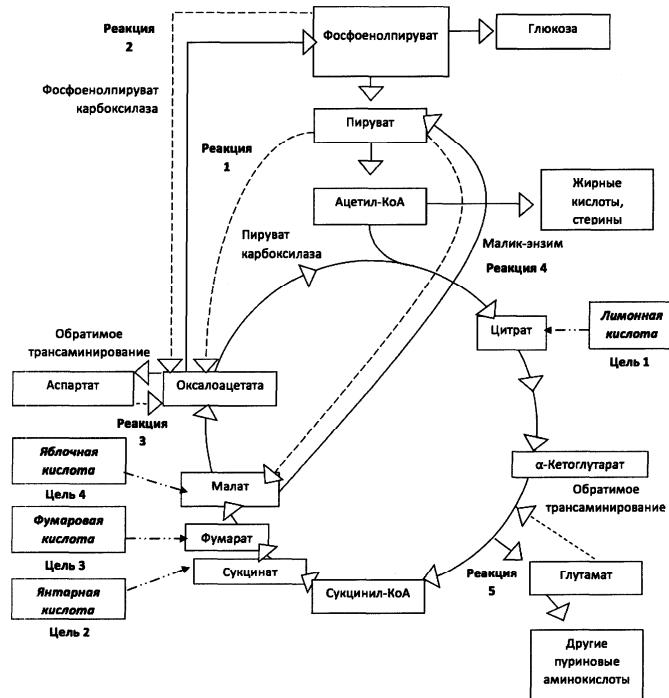
11. Композиция по п.1, дополнительно содержащая таурин и/или L-карнитин.



Фиг. 1. Цикл лимонной кислоты (цикл Кребса).



Фиг. 2. Анаплеротические пути восполнения промежуточных метаболитов цикла Кребса.



Фиг. 3. Внешнее восполнение промежуточных метаболитов цикла лимонной кислоты.

