

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202091396 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.09.02

(22) Дата подачи заявки
2018.12.07

(51) Int. Cl. A61K 9/08 (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01)
A61K 31/375 (2006.01)
A61K 31/4415 (2006.01)
A61K 31/51 (2006.01)
A61K 31/525 (2006.01)
A61K 31/714 (2006.01)
A61K 33/14 (2006.01)
A61K 47/18 (2017.01)

(54) КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

(31) 62/595,909

(32) 2017.12.07

(33) US

(86) PCT/US2018/064610

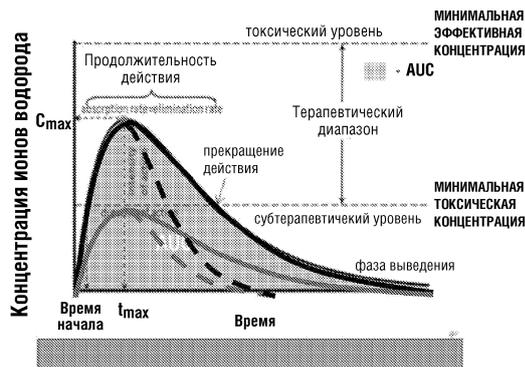
(87) WO 2019/113543 2019.06.13

(71) Заявитель:
РИВЕН АйПи ХОЛДКО ЭлЭлСи (US)

(72) Изобретатель:
Эрвин Джеймс, Ван Вик Хендрик
Йоханнес Петрус, Деномм Брайан
Дэвид, Ван Вик Мариетт Луиз,
Пакульт Питер, Волк Майкл А. (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к стабильным терапевтическим композициям, содержащим кислоту фармацевтической степени чистоты и рН-буферные средства. Настоящее изобретение также относится к способам лечения митохондриальных нарушений, метаболических состояний, диабетических состояний и сердечно-сосудистых состояний путем введения композиций по настоящему изобретению.



A1

202091396

202091396

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-563445EA/025

КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к стабильным терапевтическим композициям, содержащим кислоты фармацевтической степени чистоты и рН-буферные средства. Настоящее изобретение также относится к способам лечения состояний и расстройств, характеризующихся митохондриальной дисфункцией, метаболическими состояниями, диабетическими состояниями, сердечно-сосудистыми состояниями и дисфункцией изменения внешней формы костей и ткани, включающим введение композиций по настоящему изобретению.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Гомеостаз - это способность организма поддерживать состояние равновесия или стабильности своей внутренней среды, в частности, при столкновении с внешними изменениями. Некоторые примеры гомеостатически контролируемых систем человека включают регуляцию постоянной температуры тела, уровня глюкозы в крови и концентраций внеклеточных ионных частиц. Кислотно-щелочной гомеостаз относится к необходимому балансу кислот и оснований во внеклеточных жидкостях, то есть к рН внеклеточной жидкости. У людей значение рН плазмы составляет приблизительно 7,4, и поддерживается около этого значения тремя взаимосвязанными системами регулирования: 1) буферные вещества, включая бикарбонат, фосфат и белки, 2) дыхательная система, которая оказывает влияние на парциальное давление углекислого газа в плазме крови, и 3) почки, которые выводят ненужные кислоты и основания. На кислотный гомеостаз также оказывает влияние метаболическая перегрузка, что служит основным источником кислоты в организме. Например, диета с высоким содержанием глюкозы может увеличить общую кислотную нагрузку из метаболических источников с увеличением нагрузки на механизмы регулирования кислотного гомеостаза.

Неэффективность этих систем регулирования и факторов, которые повышают уровень кислоты, например, из метаболических источников, могут постепенно привести к нестабильной внутренней среде, которая увеличивает риск заболевания или усугубляет существующие заболевания. Эта неэффективность может быть вызвана естественными процессами старения или может быть обусловлена собственным образом жизни. Например, диета с высоким содержанием глюкозы и сидячий образ жизни могут со временем привести к развитию устойчивости к инсулину и диабету 2 типа. Диабет связан с другими состояниями, такими как ожирение, гипертония, гиперлипидемия, жировая болезнь печени, нефропатия, невропатия, почечная недостаточность, ретинопатия, диабетическая язва, катаракта, синдром резистентности к инсулину, кахексия, язвы синдрома диабетической стопы и язвы при сахарном диабете на ногах.

Сердечно-сосудистые заболевания также могут быть вызваны недостатком питания и малоподвижным образом жизни, и включают ишемическую болезнь сердца (инфаркт

миокарда), цереброваскулярные заболевания, повышенное кровяное давление (гипертония), заболевания периферических артерий, ревматические заболевания сердца, врожденные пороки сердца и сердечную недостаточность. Такие дисфункциональные состояния сердца, артерий и вен ухудшают снабжение кислородом жизненно важных органов, поддерживающих жизнь, включая мозг и само сердце.

Инфаркт миокарда и инсульты в основном вызваны закупоркой кровеносных сосудов, что препятствует поступлению крови к сердцу или головному мозгу. Артериосклероз (также называемый атеросклерозом) представляет собой состояние, включающее избыточное накопление жировых отложений или бляшек, соответственно, которые вызывают сужение вен, снабжающих ткани насыщенной кислородом кровью. Например, в артериях сердца, это может привести к ишемической болезни сердца, препятствующей притоку крови к сердцу. Избыток жировых отложений или бляшек может также вызвать высокое кровяное давление (гипертонию), заболевание, известное как “тихий убийца”, поскольку первым предупреждающим признаком является приступ стенокардии, угрожающий жизни инфаркт миокарда или инсульт. Заболевания почек, ожирение, диабет, курение, избыточное употребление алкоголя, стресс и проблемы со щитовидной железой и надпочечниками также могут усугубить гипертонию.

Эти и многие другие состояния вызваны недейственными неэффективными или чрезмерно напряженными гомеостатическими процессами. Со временем полученный в результате дисбаланс вызывает повреждение на клеточном и внутриклеточном уровне. Часто механизмы восстановления клеток настолько повреждены, что клетки не могут восстановиться, или механизмы, вызывающие повреждение, просто поражают клетку. Клиническая значимость повреждения, полученного в живых клетках, проявляется в больной клетке или в виде симптомов первичного состояния. Было бы целесообразно разработать методы, способствующие ингибированию повреждения клеток или ускорению выздоровления. Описанный в настоящем документе объект изобретения полностью или частично отвечает этим и другим потребностям в данной области техники.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Соответственно, целью изобретения является удовлетворение вышеуказанных потребностей.

В связи с этим настоящее изобретение обеспечивает стабильную терапевтическую композицию, полученную для внутривенного введения субъекту, включающую внутривенный буферный раствор, содержащий, по меньшей мере, одну кислоту фармацевтической степени чистоты и, по меньшей мере, одно рН-буферное средство фармацевтической степени чистоты в стерильном водном растворе, где концентрация кислоты фармацевтической степени чистоты и рН-буферного средства фармацевтической степени чистоты в буферном растворе является достаточной для обеспечения общего содержания титруемой кислоты, составляющего от 60 ммоль/л до 3000 ммоль/л, при введении субъекту, причем выбор кислоты фармацевтической степени чистоты и рН-

буферного средства фармацевтической степени чистоты является эффективным для обеспечения рН буферного раствора в диапазоне от 4 до 7,7.

В некоторых вариантах осуществления, кислота фармацевтической степени чистоты представляет собой соляную кислоту, аскорбиновую кислоту, уксусную кислоту (другие физиологически приемлемые кислоты) или их сочетание. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, одно рН-буферное средство представляет собой бикарбонат натрия, фосфат, органическую кислоту, органический амин, аммиак, цитратный буфер, синтетический буфер, обеспечивающий определенные щелочные условия (например, трис-гидрокси метиламинометан) (другие физиологически приемлемые буферы) или их сочетание.

В некоторых вариантах осуществления, композиция дополнительно содержит один или несколько ингредиентов, выбранных из группы, состоящей из витаминов, солей, кислот, аминокислот или их солей и стабилизированных окислительных компонентов. В некоторых вариантах осуществления, композиция дополнительно содержит аскорбиновую кислоту. В некоторых вариантах осуществления, композиция содержит дегидроаскорбиновую кислоту. В некоторых вариантах осуществления, композиция включает другие признанные антиоксидантные защитные соединения, включая неферментативные соединения, такие как токоферол (αТСП), кофермент Q10 (Q), цитохром C (C) и глутатион (GSH), а также ферментативные компоненты, включая супероксиддисмутазу марганца (MnSOD), каталазу (Cat), глутатионпероксидазу (GPX), фосфолипидгидропероксид глутатионпероксидазу (PGPX), глутатионредуктазу (GR); пероксиредоксины (PRX3/5), глутаредоксин (GRX2), тиоредоксин (TRX2) и тиоредоксинредуктазу (TRXR2). В некоторых вариантах осуществления, композиция дополнительно содержит одну или несколько из следующих солей: соль натрия, соль магния, соль калия и соль кальция. В некоторых вариантах осуществления, композиция дополнительно содержит один или несколько из следующих витаминов: витамин B, витамин C и витамин K.

В некоторых вариантах осуществления, композиция получена в гипотонической, изотонической или гипертонической форме. В некоторых вариантах осуществления, композиция получена для внутривенной, болюсной, дермальной, пероральной доставки, доставки в ухо, доставки посредством суппозиторий, буккальной, доставки в глаз или ингаляционной доставки. В некоторых вариантах осуществления, композиция получена в виде жидкости для местного применения, геля или пасты. В некоторых вариантах осуществления, композиция получена для введения в глаз в форме глазных капель. В некоторых вариантах осуществления, композиция является лиофилизированной или замороженной. В некоторых вариантах осуществления, композиция хранится в сосуде, непроницаемом для определенных спектров излучения. В некоторых вариантах осуществления, композиция образуется путем объединения компонентов двух или более сосудов.

В другом аспекте, настоящее изобретение обеспечивает стабильную терапевтическую композицию, полученную для внутривенного введения субъекту, содержащую 900 ± 90 мг L-аскорбиновой кислоты фармацевтической степени чистоты; $63,33 \pm 6,33$ мг тиамин HCl; $808 \pm 80,8$ мг сульфата магния; $1,93 \pm 0,13$ мг цианокобаламина; $119 \pm 11,9$ мг ниацинамида; $119 \pm 11,9$ мг пиридоксина HCl; $2,53 \pm 0,253$ мг рибофлавин-5'-фосфата; $2,93 \pm 0,23$ мг D-пантотената кальция; 840 ± 84 мг бикарбоната натрия; $4,5 \pm 0,45$ мМ HCl; и воду в количестве, достаточном для доведения конечного объема композиции до 20 мл. В одном варианте осуществления изобретения, композиция дополнительно содержит 100 ± 10 мг дегидроаскорбиновой кислоты.

В другом аспекте, настоящее изобретение обеспечивает способ лечения или ослабления ацидоза у субъекта, включающий введение субъекту стабильной терапевтической композиции, содержащей внутривенный буферный раствор, содержащий, по меньшей мере, одну кислоту фармацевтической степени чистоты и, по меньшей мере, одно рН-буферное средство фармацевтической степени чистоты в стерильном водном растворе, где концентрация кислоты фармацевтической степени чистоты и рН-буферного средства фармацевтической степени чистоты в буферном растворе является достаточной для обеспечения общего содержания титруемой кислоты, составляющего от 60 ммоль/л до 3000 ммоль/л, при введении субъекту, причем выбор кислоты фармацевтической степени чистоты и рН-буферного средства фармацевтической степени чистоты является эффективным для обеспечения рН буферного раствора в диапазоне от 4 до 7,7.

В еще одном аспекте, настоящее изобретение обеспечивает способ лечения или устранения избыточного количества основания у субъекта, включающий введение субъекту стабильной терапевтической композиции, содержащей внутривенный буферный раствор, содержащий, по меньшей мере, одну кислоту фармацевтической степени чистоты и, по меньшей мере, одно рН-буферное средство фармацевтической степени чистоты в стерильном водном растворе, где концентрация кислоты фармацевтической степени чистоты и рН-буферного средств фармацевтической степени чистоты в буферном растворе достаточна для обеспечения общего содержания титруемой кислоты, составляющего от 60 ммоль/л до 3000 ммоль/л, при введении субъекту, причем выбор кислоты фармацевтической степени чистоты и рН-буферного средства фармацевтической степени чистоты является эффективным для обеспечения рН буферного раствора в диапазоне от 4 до 7,7.

В еще одном аспекте, настоящее изобретение относится к способу повышения содержания кислорода в крови у субъекта, включающему введение субъекту стабильной терапевтической композиции, содержащей внутривенный буферный раствор, содержащий, по меньшей мере, одну кислоту фармацевтической степени чистоты и, по меньшей мере, одно рН-буферное средство фармацевтической степени чистоты в стерильном водном растворе, где концентрация кислоты фармацевтической степени чистоты и рН-буферного средства фармацевтической степени чистоты в буферном

растворе является достаточной для обеспечения общего содержания титруемой кислоты, составляющего от 60 ммоль/л до 3000 ммоль/л, при введении субъекту, причем выбор кислоты фармацевтической степени чистоты и рН-буферного средства фармацевтической степени чистоты является эффективным для обеспечения рН буферного раствора в диапазоне от 4 до 7,7. В одном варианте осуществления изобретения, способ включает повышение pO_2 в венозной крови у субъекта.

Еще в одном аспекте, настоящее изобретение относится к способу лечения или уменьшения интенсивности митохондриального расстройства, метаболического расстройства, состояния, связанного с диабетом или сердечно-сосудистой дисфункцией, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, причем способ включает введение субъекту стабильной терапевтической композиции, содержащий внутривенный буферный раствор, содержащий, по меньшей мере, одну кислоту фармацевтической степени чистоты и, по меньшей мере, одно рН-буферное средство фармацевтической степени чистоты в стерильном водном растворе, причем концентрация кислоты фармацевтической степени чистоты и рН-буферного средства фармацевтической степени чистоты в буферном растворе достаточна для обеспечения общего содержания титруемой кислоты, составляющего от 60 ммоль/л до 3000 ммоль/л, при введении субъекту, и при этом выбор кислоты фармацевтической степени чистоты и рН-буферного средства фармацевтической степени чистоты является эффективным для обеспечить рН буферного раствора от 4 до 7,7.

В некоторых вариантах осуществления, метаболическим расстройством является диабет, резистентность к инсулину, непереносимость глюкозы, гипергликемия, гиперинсулинемия, ожирение, гиперлипидемия или гиперлипопротеинемия. В некоторых вариантах осуществления, состояние, связанное с диабетом, представляет собой гипертонию, гиперлипидемию, жировую болезнь печени, нефропатию, невропатию, почечную недостаточность, ретинопатию, диабетическую язву, катаракту, синдромы инсулинорезистентности и кахексию. В некоторых вариантах осуществления, сердечно-сосудистая дисфункция представляет собой ишемическую болезнь сердца, цереброваскулярное заболевание, гипертонию, заболевание периферических артерий, окклюзионную болезнь артерий, стенокардию, ревматическую болезнь сердца, врожденный порок сердца, сердечную слабость, сердечную недостаточность, учащенное сердцебиение, наджелудочковую тахикардию, мерцание предсердий, обморок, головокружение, утомляемость, мигрень, высокий уровень общего холестерина в крови и/или холестерина ЛПНП, низкий уровень холестерина ЛПВП, высокий уровень липопротеинов, инфекции сердца, такие как кардит и эндокардит, диабетическую язву, тромбоз, болезнь Рейно, нервную анорексию, синдром Шарко, гангрену, атеросклероз и заболевания периферических артерий. В некоторых вариантах осуществления изобретения, митохондриальное нарушение представляет собой нейродегенеративное заболевание, сердечно-сосудистое заболевание, метаболический синдром, аутоиммунное заболевание, психофизиологические или психические

заболевания, нарушение со стороны желудочно-кишечного тракта, утомление, хроническое заболевание опорно-двигательного аппарата или хронические инфекции. В некоторых вариантах осуществления, офтальмологическое заболевание представляет собой глаукому, дегенерацию желтого пятна, плавающие “мушки”, увеличение жесткости глазной линзы или чувствительность к свету.

В некоторых вариантах осуществления, композиция дополнительно содержит дегидроаскорбиновую кислоту. В некоторых вариантах осуществления, композиция дополнительно содержит один или несколько из следующих источников ионов: источник ионов магния, источник ионов калия и источник ионов кальция. В некоторых вариантах осуществления, композиция дополнительно содержит один или несколько из следующих витаминов: витамин В, витамин С и витамин К. В некоторых вариантах осуществления, композиция дополнительно содержит другие признанные антиоксидантные защитные соединения, включая неферментативные соединения, такие как токоферол (αТРСР), кофермент Q10 (Q), цитохром С (С) и глутатион (GSH), а также ферментативные компоненты, включая супероксиддисмутазу марганца (MnSOD), каталазу (Cat), глутатионпероксидазу (GPX), фосфолипидгидропероксид глутатионпероксидазу (PGPX), глутатионредуктазу (GR); пероксиредоксины (PRX3/5), глутаредоксин (GRX2), тиоредоксин (TRX2) и тиоредоксинредуктазу (TRXR2).

В некоторых вариантах осуществления, композиция получена в гипотонической, изотонической или гипертонической форме. В некоторых вариантах осуществления, композицию вводят внутривенно, в виде болюса, дермально, перорально, в ухо, посредством суппозитория, буккально, в глаз или путем ингаляции.

В некоторых вариантах осуществления, введение включает введение указанной композиции путем вливания в течение периода времени от около 1 минуты до около 1 часа, и указанное вливание, при необходимости, повторяют в течение периода времени, выбранного из диапазона от около 1 дня до около 1 года.

В другом аспекте, настоящее изобретение относится к способу изменения метаболизма у субъекта, включающему введение субъекту стабильной терапевтической композиции, содержащей внутривенный буферный раствор, содержащий, по меньшей мере, одну кислоту фармацевтической степени чистоты и, по меньшей мере, одно рН-буферное средство фармацевтической степени чистоты, в стерильном водном растворе, где концентрация кислоты фармацевтической степени чистоты и рН-буферного средства фармацевтической степени чистоты в буферном растворе достаточна для обеспечения общего содержания титруемой кислоты, составляющего от 60 ммоль/л до 3000 ммоль/л, при введении субъекту, причем выбор кислоты фармацевтической степени чистоты и рН-буферного средства фармацевтической степени чистоты является эффективным для обеспечения рН буферного раствора в диапазоне от 4 до 7,7.

В другом аспекте, настоящее изобретение относится к способу лечения расстройства центральной нервной системы у субъекта, нуждающегося в таком лечении, причем способ включает введение субъекту стабильной терапевтической композиции,

содержащей внутривенный буферный раствор, содержащий, по меньшей мере, одну кислоту фармацевтической степени чистоты и, по меньшей мере, одно рН-буферное средство фармацевтической степени чистоты в стерильном водном растворе, где концентрация кислоты фармацевтической степени чистоты и рН-буферного средств фармацевтической степени чистоты в буферном растворе является достаточной для обеспечения общего содержания титруемой кислоты, составляющего от 60 ммоль/л до 3000 ммоль/л, при введении субъекту, причем выбор кислоты фармацевтической степени чистоты и рН-буферного средства фармацевтической степени чистоты является эффективным для обеспечения рН буферного раствора в диапазоне от 4 до 7,7.

В другом аспекте, настоящее изобретение относится к способу лечения хронических ран у субъекта, включающий введение субъекту стабильной терапевтической композиции, содержащей внутривенный буферный раствор, содержащий, по меньшей мере, одну кислоту фармацевтической степени чистоты и, по меньшей мере, одно рН-буферное средство фармацевтической степени чистоты, в стерильном водном растворе, где концентрация кислоты фармацевтической степени чистоты и рН-буферного средства фармацевтической степени чистоты в буферном растворе достаточна для обеспечения общего содержания титруемой кислоты, составляющего от 60 ммоль/л до 3000 ммоль/л, при введении субъекту, причем выбор кислоты фармацевтической степени чистоты и рН-буферного средства фармацевтической степени чистоты является эффективным для обеспечения рН буферного раствора в диапазоне от 4 до 7,7.

В другом аспекте, настоящее изобретение относится к способу повышения умственной или физической работоспособности субъекта, включающему введение субъекту стабильной терапевтической композиции, содержащей внутривенный буферный раствор, содержащий, по меньшей мере, одну кислоту фармацевтической степени чистоты и, по меньшей мере, одно рН-буферное средство фармацевтической степени чистоты, в стерильном водном растворе, где концентрация кислоты фармацевтической степени чистоты и рН-буферного средства фармацевтической степени чистоты в буферном растворе является достаточной для обеспечения общего содержания титруемой кислоты, составляющего от 60 ммоль/л до 3000 ммоль/л, при введении субъекту, причем выбор кислоты фармацевтической степени чистоты и рН-буферного средства фармацевтической степени чистоты является эффективным для обеспечения рН буферного раствора в диапазоне от 4 до 7,7.

В другом аспекте, настоящее изобретение относится к способу снижения лактатной нагрузки у субъекта, включающему введение субъекту стабильной терапевтической композиции, содержащей внутривенный буферный раствор, содержащий, по меньшей мере, одну кислоту фармацевтической степени чистоты и, по меньшей мере, одно рН-буферное средство фармацевтической степени чистоты, в стерильном водном растворе, где концентрация кислоты фармацевтической степени чистоты и рН-буферного средства фармацевтической степени чистоты в буферном растворе достаточна для обеспечения общего содержания титруемой кислоты, составляющего от 60 ммоль/л до 3000 ммоль/л,

при введении субъекту, причем выбор кислоты фармацевтической степени чистоты и рН-буферного средства фармацевтической степени чистоты является эффективным для обеспечения рН буферного раствора в диапазоне от 4 до 7,7. В одном из вариантов осуществления изобретения, лактатная нагрузка представляет собой ацидоз, сепсис или множественную системную атрофию (MSA). В другом варианте осуществления, лактатная нагрузка является результатом физической нагрузки.

В другом аспекте, настоящее изобретение относится к способу уменьшения интенсивности гипоксического стресса у субъекта, включающему введение субъекту стабильной терапевтической композиции, содержащей внутривенный буферный раствор, содержащий, по меньшей мере, одну кислоту фармацевтической степени чистоты и, по меньшей мере, одно рН-буферное средство фармацевтической степени чистоты, в стерильном водном растворе, где концентрация кислоты фармацевтической степени чистоты и рН-буферного средства фармацевтической степени чистоты в буферном растворе достаточна для обеспечения общего содержания титруемой кислоты, составляющего от 60 ммоль/л до 3000 ммоль/л, при введении субъекту, причем выбор кислоты фармацевтической степени чистоты и рН-буферного средства фармацевтической степени чистоты является эффективным для обеспечения рН буферного раствора в диапазоне от 4 до 7,7.

В другом аспекте, настоящее изобретение относится к способу удаления сосудистых бляшек из артерий субъекта, включающему введение субъекту стабильной терапевтической композиции, содержащей внутривенный буферный раствор, содержащий, по меньшей мере, одну кислоту фармацевтической степени чистоты и, по меньшей мере, одно рН-буферное средство фармацевтической степени чистоты, в стерильном водном растворе, где концентрация кислоты фармацевтической степени чистоты и рН-буферного средства фармацевтической степени чистоты в буферном растворе является достаточной для обеспечения общего содержания титруемой кислоты, составляющего от 60 ммоль/л до 3000 ммоль/л, при введении субъекту, причем выбор кислоты фармацевтической степени чистоты и рН-буферного средства фармацевтической степени чистоты является эффективным для обеспечения рН буферного раствора в диапазоне от 4 до 7,7.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, в способах по изобретению предусмотрен буферный раствор, который является достаточным для снижения физиологического рН крови субъекта на 0,01-1,1. В других вариантах осуществления изобретения, буферный раствор является достаточным для снижения физиологического рН крови субъекта на 0,015-0,075. В других вариантах осуществления изобретения, буферный раствор является достаточным для снижения физиологического рН крови субъекта на 0,02-0,05. В других вариантах осуществления изобретения, буферный раствор является достаточным для снижения физиологического рН крови субъекта на 0,01-0,15. В других вариантах осуществления изобретения, буферный раствор является достаточным для снижения физиологического рН крови субъекта на 0,01-0,2. В других вариантах

осуществления изобретения, буферный раствор является достаточным для снижения физиологического рН крови субъекта на 0,02-0,05. В других вариантах осуществления изобретения, буферный раствор имеет буферную емкость, достаточную для поддержания снижения физиологического рН крови субъекта в течение от 1 минуты до 1 недели. В других вариантах осуществления изобретения, буферный раствор имеет буферную емкость, достаточную для поддержания снижения физиологического рН крови субъекта в течение от 1 минуты до 1 часа.

В одном из вариантов осуществления любого из способов по изобретению, субъектом является человек или животное.

В другом аспекте, настоящее изобретение относится к набору, содержащему (а) первый сосуд, содержащий стабильную терапевтическую композицию, содержащую буферный раствор, содержащий, по меньшей мере, одну кислоту фармацевтической степени чистоты и, по меньшей мере, одно рН-буферное средство фармацевтической степени чистоты, где буферный раствор является достаточным для снижения физиологического рН крови субъекта на 0,1-1,1, причем буферный раствор обладает буферной емкостью, достаточной для сохранения уровня снижения физиологического рН крови субъекта в течение от 1 минуты до 1 недели; и (b) инструкции по применению.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к набору, включающему (а) первый сосуд, содержащий внутривенный буферный раствор, содержащий, по меньшей мере, одну кислоту фармацевтической степени чистоты в стерильном водном растворе;

(b) второй сосуд, содержащий, по меньшей мере, одно рН-буферное средство фармацевтической степени чистоты в стерильном водном растворе, причем при объединении содержимого двух сосудов образуется внутривенный буферный раствор, в котором концентрация кислоты фармацевтической степени чистоты и рН-буферного средства фармацевтической степени чистоты в буферном растворе является достаточной для обеспечения общего содержания титруемой кислоты, составляющего от 60 ммоль/л до 3000 ммоль/л, при введении субъекту, и причем выбор кислоты фармацевтической степени чистоты и рН-буферного средства фармацевтической степени чистоты является эффективным для обеспечения буферного раствора рН от 4 до 7,7; и (с) инструкции по применению.

Подробные данные одного или нескольких вариантов осуществления изобретения изложены в приведенном ниже описании. Другие признаки, задачи и преимущества изобретения будут очевидны из описания и формулы изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Прилагаемые чертежи, которые включены в настоящий документ и составляют часть настоящего описания, иллюстрируют предпочтительные варианты осуществления изобретения и вместе с приведенным выше общим описанием и подробным описанием, приведенным ниже, служат для пояснения признаков изобретения. На чертежах:

На **фигуре 1** изображена диаграмма типичного хемиосмотического градиента ионов водорода между внутренней мембраной и матриксом в нормально функционирующих митохондриях в клетке млекопитающего.

На **фигуре 2** изображена диаграмма пониженного хемиосмотического градиента ионов водорода в митохондриях в клетке млекопитающего с дисфункциональным метаболизмом, что может произойти после длительного недостатка питания или отсутствия физических нагрузок.

На **фигуре 3** изображена диаграмма хемиосмотического потока ионов в и из клетки субъекта с гипоксическим кризисом, или наблюдаемого в фазах нарушения кислотно-щелочного равновесия, например во время или после физической нагрузки, или наблюдаемого во время или после применения композиции по изобретению.

На **фигуре 4** изображена диаграмма хемиосмотического потока ионов в и из клетки субъекта с гипоксическим кризисом, устраненным посредством композиции по изобретению.

На **фигуре 5** изображена диаграмма амплитуды и продолжительности сдвига кислотного состояния, вызванного различными составами композиций по настоящему изобретению.

На **фигурах 6, 7, 8, 9, 10 и 11** показано графическое представление pH и HCO_3^- ответа (**фигура 6** - композиция для сдвига кислотного состояния, доза 1, день 1); sO_2 , pCO_2 , pO_2 ответа (**фигура 7** - композиция для сдвига кислотного состояния; доза 1, день 1); pH и HCO_3^- ответа (**фигуры 8** - композиция для сдвига кислотного состояния с витаминами и минералами; доза 4, день 6); sO_2 , pCO_2 , pO_2 ответа (**фигура 9** - композиция для сдвига кислотного состояния с витаминами и минералами; доза 4, день 6); pH и HCO_3^- ответа (**фигура 10** - композиция для сдвига кислотного состояния с витаминами и минералами; доза 5, день 8); и sO_2 , pCO_2 , pO_2 ответа (**фигура 11** - композиция для сдвига кислотного состояния с витаминами и минералами; доза 5, день 8) субъекта 2 после введения терапевтической композиции.

На **фигурах 12 и 13** показано графическое представление pH и HCO_3^- ответа (**фигура 12** - композиция для сдвига кислотного состояния; доза 1, день 8); и sO_2 , pCO_2 , pO_2 ответа (**фигура 9** - композиция для сдвига кислотного состояния; доза 1, день 8) субъекта 3, после введения терапевтической композиции.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В дальнейшем настоящее изобретение будет описано более подробно. Однако специалист в области, к которой относится настоящее изобретение, определит различные модификации и другие варианты осуществления настоящего изобретения, описанные в настоящем документе, например, для снижения интенсивности и/или лечения конкретных состояний и заболеваний, обладая данными, представленными в предшествующих описаниях. Соответственно следует понимать, что настоящее изобретение не должно ограничиваться описанными конкретными вариантами осуществления, и модификации и другие варианты осуществления включены в объем прилагаемой формулы изобретения.

Используемый в настоящем документе термин “млекопитающее” относится к человеку, а также ко всем другим животным-млекопитающим. Используемый в настоящем документе термин “млекопитающее” включает “субъект” или “пациент” и относится к теплокровному животному. При этом подразумевается, что морские свинки, собаки, кошки, крысы, мыши, лошади, козы, крупный рогатый скот, овцы, животные зоопарка, домашний скот, приматы и люди являются примерами животных в рамках значения этого термина. Используемый в настоящем документе термин “млекопитающее, нуждающееся в таком лечении” может быть субъектом, который мог быть, но не обязательно был, диагностирован как страдающий от состояния, подвергаемого лечению.

В одном аспекте, представленный способ направлен на состояния, которые являются чувствительными для субъекта, и субъект хочет подвергнуть лечению или уменьшить интенсивность состояния без определения официального диагноза. Альтернативно, млекопитающее, нуждающееся в таком лечении, является млекопитающим, у которого диагностировано состояние, и оно нуждается в специфическом лечении. В других вариантах осуществления, млекопитающее может также нормально функционировать относительно общепринятых стандартов, но избирательно стремится повысить работоспособность для различных целей, таких как повышение умственных способностей или участие в спортивных мероприятиях.

Термины “субъект” и “пациент” используются взаимозаменяемо и предназначены для обозначения любого млекопитающего, включая человека, которое имеет или подвержено риску развития дисфункционального сердечно-сосудистого состояния. Субъект или пациент обычно является человеком, однако другие подходящие субъекты или пациенты включают, но ими не ограничиваются, лабораторных животных, таких как мышь, крыса, кролик или морская свинка, сельскохозяйственных и домашних животных или домашних питомцев. Также включены нечеловекообразные приматы.

Используемый в настоящем документе термин “терапевтически эффективное количество” представляет собой количество, эффективное для того, чтобы вызвать клеточный ответ, который является клинически значимым.

Используемые в настоящем документе термины “лечение” и “уменьшение интенсивности” предназначены для обозначения всех процессов, при которых может происходить замедление, прерывание, сдерживание или остановка прогрессирования состояния или симптомов, и необязательно указывают на общее устранение первичного состояния. Термины также включают введение физиологического компонента фармацевтической степени чистоты, или композиции натурального физиологического буфера, причем млекопитающее имеет состояние или симптом или предрасположенность к состоянию или симптому, с целью лечения, исцеления, облегчения, ослабления, изменения, регресса или оказания влияния на состояние или симптом или предрасположенность к этому состоянию или симптому. Также предусмотрена профилактика/предотвращение состояния или симптома или предрасположенности к

этому состоянию или симптому путем профилактического введения композиции буфера фармацевтической степени чистоты, как описано в настоящем документе.

Используемый в настоящем документе термин “фармацевтическая степень чистоты” означает, что некоторые конкретные биологически активные и/или неактивные компоненты в лекарственном средстве должны находиться в некоторых конкретных абсолютных и/или относительных пределах концентрации, чистоты и/или токсичности, и/или что компоненты должны демонстрировать определенные уровни активности, измеренные посредством данного анализ биологической активности. Кроме того, “фармацевтическая степень чистоты соединения” включает любое активное или неактивное лекарственное средство, биологическое вещество или реагент, для которого стандарт химической чистоты был установлен признанной национальной или региональной фармакопеей (например, Фармакопеей США (USP), Британской фармакопеей (BP), Национальным формуляром (NF), Европейской фармакопеей (EP), Японской фармакопеей (JP) и т.д.). Фармацевтическая степень чистоты дополнительно включает пригодность для введения способами, такими как местный, глазной, парентеральный, назальный, ингаляционный, мукозальный, вагинальный, ректальный, внутривенный и тому подобное.

Настоящее изобретение основано на неожиданном обнаружении того, что снижение физиологического рН крови субъекта используется для лечения, уменьшения интенсивности и предотвращения многих состояний и заболеваний и их симптомов у субъекта, нуждающегося в таком лечении. Изобретение относится к стабильной терапевтической композиции, которую можно вводить субъекту, нуждающемуся в такой терапии, для обеспечения необходимого изменения рН крови.

Н **фигуре 1** изображена диаграмма хемиосмотического градиентного потенциала ионов водорода в нормально функционирующих митохондриях в клетке млекопитающего. Как показано на фигуре, кровь и межклеточная жидкость обычно имеют рН около 7,4, внутриклеточная жидкость внутри клетки имеет рН около 7,28, и межмембранное пространство митохондрий внутри клетки имеет рН около 6,88. Ионные насосы концентрируют ионы H^+ в межмембранном пространстве митохондрий, что формирует большой градиент H^+ между межмембранным пространством и митохондриальным матриксом на внутренней мембране. Концентрации других ионных частиц, таких как Ca^{2+} , Na^+ , K^+ , Mg^{2+} и Cl^- , также оказывают влияние на формированием электрохимического градиента на различных мембранах, причем внутримитохондриальный Ca^{2+} важен в частности для контроля потока ионов H^+ в митохондриях. Ионы водорода переносятся через внутренние мембраны в митохондриальный матрикс посредством АТФ-синтазы, синтезирующей АТФ из АДФ. Цепь переноса электронов используется для перекачки ионов H^+ обратно через внутреннюю мембрану для поддержания градиента протонов. Небольшой процент переноса электронов происходит непосредственно к кислороду, приводя к образованию свободных радикалов, что способствует окислительному стрессу и

может привести к повреждению мембраны, если количество антиоксидантов является недостаточным.

На фигуре 2 изображена диаграмма хемиосмотического градиентного потенциала ионов водорода в митохондриях в клетке млекопитающего с дисфункциональным метаболизмом, который может возникнуть вследствие длительного недостатка питания или отсутствия физических нагрузок. Как показано на **фигуре 2**, кровь, интерстициальное пространство и внутриклеточная жидкость подверглись ацидотическим изменениям, то есть увеличилась концентрация ионов H^+ и снизился показатель pH. В то же время, нормальный pH в митохондриальном матриксе повышается вследствие утечки через мембрану или сниженного действия ионной откачки H^+ из цепи переноса электронов. В результате снижается конечный электрохимический градиент H^+ , доступный для образования АТФ. Кроме того, клетка и митохондрии должны значительным образом зависеть от других ионных частиц для обеспечения требуемого электрохимического градиента при необходимости, например, посредством более высоких, чем нормальные, концентраций Ca^{2+} в межмембранном пространстве, “проталкивая” ионы водорода через внутреннюю мембрану, и более высокой концентрации Cl^- внутри митохондриального матрикса, “вытягивая” ионы водорода. Этот дисфункциональный ионный баланс приводит к усиленному образованию супероксидантных соединений и увеличению повреждения мембран, в результате чего метаболизм клетки замедляется. Это уменьшает количество доступного АТФ, вызывая отрицательно усиливающую обратную связь, которая может привести к различным неблагоприятным состояниям и расстройствам.

Аналогичная метаболическая дисфункция возникает в результате слабой перфузии, приводящей к лактатной нагрузке, называемой метаболическим ацидозом при хроническом состоянии, что может быть вызвано, например, сепсисом, множественной системной атрофией (MSA) и ишемическими состояниями в периферических областях конечностей. Для людей с хронической лактатной нагрузкой, высокие уровни лактата в крови постоянно вытесняют бикарбонатные буферы для поддержания кислотно-основного гомеостаза. Затем функционирование почек может обеспечить удаление фракции бикарбоната для поддержания гомеостаза и снижения уровня бикарбоната в крови. Кроме того, хронические нарушения равновесия в электролитах могут изменить установленное значение для удержания бикарбоната с дополнительным снижением накопления. Такие силы, в свою очередь, делают бикарбонат менее доступным для внутриклеточного удержания и внутриклеточной буферизации, в конечном итоге уменьшая внутриклеточные накопления H^+ . Такое снижение накопления H^+ потребовало бы большего количества Ca^{2+} для поддержания желательного хемиосмотического градиента, что приводит к описанному выше дисфункциональному ионному балансу.

Стабильные терапевтические композиции по настоящему изобретению снижают физиологический pH крови у субъекта и поддерживают это снижение физиологического pH крови в течение периода времени, пока процессы почечной и респираторной компенсации не нейтрализуют снижение, обычно сопровождаемое щелочным “отскоком”.

Композиции по настоящему изобретению получены таким образом, что полученное значение рН ниже значения физиологической нормы (то есть ниже 7,4). Концентрация бикарбоната может, в некоторых случаях, быть выше физиологической нормы (то есть выше 29 мМ). Внезапный приток ионов H^+ вместе с избытком бикарбоната и возникающие манипуляции с электрохимическими градиентами позволяют вернуться к нормальным митохондриальным метаболическим процессам, в то время как другие электролитные, витаминные и антиоксидантные носители, присутствующие в композициях по настоящему изобретению, снижают повреждение в результате окислительного стресса. Другие преимущества введения композиций по настоящему изобретению включают нормализации, по меньшей мере, одного из следующих процессов: сердечно-сосудистые состояния, вазодилатация, заживление ран, сосудистые бляшки, обеспечение бикарбонатом, баланс электролитов, метаболическая дисфункция, дефицит кислорода, цикл Кребса, функция почек, антиоксидантная дисфункция, ангиогенез, дисфункции оксида азота (NO), гормональная функция и анемия.

В одном из вариантов осуществления изобретения, композиции по настоящему изобретению пригодны для устранения сердечно-сосудистых состояний, путем уменьшения или удаления сосудистых бляшек. Бляшки образуются в артериях в результате ряда факторов, которые основаны на сигнальной дисфункции, связанной с травмой, включая, например, липидную дисфункцию, дисфункцию оксида азота и избыток активной формы кислорода (АФК), которые частично вызваны присутствием кислой среды в клетках. Например, в кислой среде экзогенные уровни АФК становятся повышенными. Гладкая мышца содержит несколько источников АФК, которые, как было показано, функционируют как важные сигнальные молекулы в сердечно-сосудистой системе. Повышенный АФК посылает сигнал гладким мышцам к накоплению в артериях, как если бы они привлекались для заполнения ран, которые на самом деле не существуют. Кроме того, в кислой среде с АФК и в отсутствии оксида азота, макрофаги получают сигнал для реагирования на несуществующую угрозу, что заставляет их переходить из формы M1 в форму M2 и начинать секвестрацию липидов. Нагруженные липидами макрофаги трансформируются в скопления пенистых клеток. Кроме того, в кислой среде возникает дисфункция эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), вызывая повышенную доступность аргиназы, которая необходима для синтеза коллагена, и таким образом работает с действием фибробластов, стимулированных кислотным рН, для обеспечения накопления коллагена в артериях. Повышение уровня удерживаемого внутриклеточного Ca^{2+} и увеличение несвязанного фосфата, возникающего вследствие метаболической дисфункции, ассоциированной с кислой средой (поскольку меньше фосфата образует комплекс с АДФ с образованием АТФ), приводят к активации кальцифицированных минерализованных компонентов бляшки. Восстанавливая щелочную среду в клетках, композиции по изобретению способны уменьшать или реверсировать накопление сосудистых бляшек путем коррекции или нормализации, по меньшей мере, одного из следующих процессов: дисфункция оксида азота

(восстанавливая таким образом передачу сигналов NO), дисфункция липидов, дисфункция эндотелиальной NO-синтазы, уменьшение вовлечения гладких мышц, уменьшение количества эндогенных и экзогенных активных форм кислорода (АФК), повышение уровня Ca^{2+} или восстановление метаболизма жирных кислот. Например, при введении щелочной среды, гладкие мышцы, без сигнала АФК, распознают отсутствие раны и, соответственно, они отрицательно регулируют и начинают направленно ориентироваться на свои задачи, относящиеся к вазодилатации и вазоконстрикции. Также, например, в щелочной среде с низким уровнем АФК при активации сигнального пути оксида азота, катализируемого эндотелиальной NO-синтазой, пенистые клетки сигнализируют о высвобождении своих липидов. Помимо реверсирования накопления или уменьшения кальциевых бляшек, восстанавливается гибкость сосудов. Кроме того, изменяющее кислотность действие лекарственного средства высвобождает атомные компоненты минеральных отложений, при этом магний в композиции по изобретению способствует предотвращению повторного осаждения бляшек, уменьшая жесткость артерий из-за минеральных компонентов осаждения.

В одном из вариантов осуществления изобретения, композиции по настоящему изобретению являются подходящими для предотвращения или минимизации гипоксии у субъекта. Отсутствие достаточного количества кислорода, достигающего клетки или ткани у субъекта, может возникать даже при нормальном кровотоке. Это может вызвать много серьезных, иногда опасных для жизни осложнений. Применение композиций по изобретению позволяет нормализовать или улучшать состояния, обычно связанные с гипоксией, такие как, например, инфаркт миокарда, сердечно-сосудистые расстройства, заболевания легких, последовательность изменений после черепно-мозговой травмы, реперфузионное повреждение, инфаркт миокарда, гипоксия, связанная с диабетом, повреждение ткани и тому подобное. Многие из этих состояний ассоциированы с вазоконстрикцией. Композиция может противодействовать такой вазоконстрикции путем стимуляции вазодилатации посредством, по меньшей мере, одного из трех путей, а именно эндотелина, простациклина или NO-растворимой гуанилилциклазы (NO-sGC). В случае пути эндотелина, композиции повышают Mg^{2+} в кровотоке, чтобы противодействовать Ca^{2+} . Это блокирует Ca^{2+} от потенцирования вазоконстрикции, позволяя артериям расслабляться и расширяться. Между тем, композиции также обеспечивают метаболические коррекции для уменьшения метаболических источников АФК и уменьшения представления стимуляторов эндотелина на поверхности клетки, тем самым устраняя чрезмерную стимуляцию Ca^{2+} . В случае пути простациклина, ниацинамид в композиции повышает активность аденозин-3',5'-циклического монофосфата (цАМФ), что осуществляет потенцирование простациклина для вазодилатации. В случае пути NO-sGC, как указано выше, композиции по изобретению обеспечивают градиент поступающего в клетки H^+ , что способствует оттоку Ca^{2+} , который корректирует повышенное представление Ca^{2+} . Одним из эффектов высоких уровней Ca^{2+} является повышение уровня кавеолина. По мере повышения кавеолина, они присутствуют в

кавеолах на поверхности клетки, вызывая смещение eNOS, мигрирующей в аппарат Гольджи. Сочетание низкого АФК и низкого внутриклеточного Ca^{2+} , достижимое при применении композиции по изобретению, позволяет eNOS возвращаться из аппарата Гольджи в клеточную мембрану, тем самым восстанавливая способность eNOS стимулировать вазодилатацию. По мере того, как eNOS возвращается в мембрану, pH кровотока смещается, способствуя высвобождению NO посредством пути NO-sGC и способствуя вазодилатации. Кроме того, почечные реакции на изменение pH баланса вызывают второй “сдвиг pH” в щелочную сторону, повторно стимулируя вазодилатацию NO/NO-sGC с увеличением продолжительности эффекта.

Как показано на **фигуре 3**, когда организм субъекта находится в состоянии метаболического кризиса, такого как гипоксический кризис, внутриклеточное закисление приводит к внутриклеточному накоплению Ca^{2+} . Это происходит вследствие того, что для устранения натриевой нагрузки, создаваемой при выходе H^+ из клетки, необходим аденозинтрифосфат (АТФ). Однако в гипоксическом состоянии АТФ становится менее эффективным и, в результате, насос - Na^+/K^+ АТФаза становится неактивным. Обмен $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^+$ должен изменить нагрузку Na^+ путем накопления Ca^{2+} в клетке. Для изменения этого процесса, необходимо изменить гипоксическое состояние для восстановления продукции АТФ (и Na^+/K^+ АТФазы), или необходимо нормализовать внеклеточный H^+ . Как показано на **фигуре 4**, композиции по изобретению достигают обеих этих целей, обеспечивая быстрое устранение перегрузки Ca^{2+} и соответствующего метаболического кризиса. Композиция регулирует pH кровотока, подкисляя его, и при этом вынуждает H^+ поступать посредством пути Na^+/H^+ обмена. В случае поступления катиона H^+ , он вытесняет Na^+ . Как отмечено выше, композиция по настоящему изобретению способствует расширению сосудов с улучшением кровотока. С этим увеличенным кровотоком повышается уровень кислорода, поступление которого обеспечивает синтез АТФ посредством аэробного метаболизма. Композиция также повышает Mg^{2+} в кровотоке. Повышенный уровень Mg^{2+} облегчает транспорт АТФ в виде Mg-АТФ к Na^+/K^+ АТФазе, обеспечивая стимул для вытеснения Na^+ . Некоторая часть повышенного Na^+ возвращается в кровоток посредством $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^+$ обмена. Кроме того, поступление H^+ в кровоток в сочетании с повышенным уровнем бикарбоната в кровотоке способствует проникновению бикарбоната в клетку. Этот процесс обеспечивает противосредство для обратного накопления кальция в клетке, улучшая способность клеток восстанавливать хемиосмотический градиент с меньшей зависимостью от Ca^{2+} и большей функциональностью HCO_3^- буферизованного H^+ для конечного снижения метаболической кислотной нагрузки и метаболических АФК, чтобы способствовать возвращению внутриклеточной среды к щелочному состоянию с улучшенным окислительно-восстановительным статусом. Устойчивое смещение в сторону щелочного состояния и низкого АФК способствует положительному восстановлению равновесия электролитов и pH в цитозоле, органеллах, лизосомах, пероксисомах, уровня кальция, магния и АФК в

клетке. Кроме того, это изменяет клеточный баланс, восстанавливая калий и бикарбонат, одновременно снижая внутриклеточный кальций.

Расширение сосудов, которое может быть достигнуто путем использования композиции по изобретению, делает композицию эффективной для ухода за раной. Неожиданно было обнаружено, что применение композиций по настоящему изобретению может обеспечить лечение раны даже у субъектов, в отношении которых были исчерпаны общепринятые способы лечения, включая раны с гангренозным проявлением, или хронические, диабетические или травматические раны. Метаболические изменения относятся к числу эффектов, наблюдаемых после травматического поражения и хирургической травмы. Они включают воспалительные реакции, которые вызывают сужение кровотока на пострадавших участках. Несмотря на эффективную минимизацию кровопотери на участке открытой раны или внутреннего кровотечения, это может ухудшить заживление, способствуя гипоксии внутриклеточной среды. В случае травмы, когда риск кровотечения отсутствует или уменьшен (например, при сдавливании), может быть желательным подавление воспалительного ответа с целью устранения повторных повреждений в результате гипоксии. В случаях хронического воспаления, такого как хроническая критическая ишемия конечностей (CLI), подавление воспаления может ускорить заживление. Стимуляция вазодилатации и улучшенная перфузия, вызванные композицией по изобретению, способствуют нарушению цикла воспаления. В дополнение к стимулированию вазодилатации для увеличения содержания кислорода, композиции по изобретению также способны корректировать ключевые метаболические отклонения, которые присутствуют в ранах. Композиции могут, например, нормализовать, по крайней мере, один из следующих процессов: восстановление кислотно-буферного состояния и коррекция повышенного уровня Ca^{2+} ; снижение метаболических источников АФК; коррекция ацидоза; коррекция сверхактивной индуцибельной NO-синтазы (iNOS) и восстановление функций эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и нейрональной NO-синтазы (nNOS); стимулирование благоприятного ангиогенеза после коррекции eNOS; а также подавление iNOS, способствующей aberrантному ангиогенезу, каждый из которых является важным для заживления ран.

Поскольку H^+ также контролирует захват ацетилхолина, который является частью мышечного обеспечения и является частью процесса контроля мозжечка, причем АТФ имеет отношение ко всем этим системам, расстройства центральной нервной системы являются еще одной целью лечения. Кроме того, действия, направленные на устранение внутриклеточной кислоты, накопление кальция, снижение АФК и повышение уровня Mg, являются факторами, которые могут усиливать функцию в пероксисоме, для лучшего обеспечения снабжения антиоксидантом-каталазой, и дополнительно поддерживать липидное моделирование, необходимое для обеспечения миелином нервных оболочек.

В некоторых случаях снижение физиологического pH кровотока, вызванное композицией по изобретению, может быть минимальным или не наблюдаться в зависимости от конкретного состава вводимой композиции, скорости, с которой вводится

композиция, или обоих этих факторов. Тем не менее, терапевтические преимущества, описанные в настоящем документе, все же могут быть достигнуты благодаря возникающему фактическому повышению концентрации бикарбоната, которое имеет место быть. Вследствие избытка H^+ после введения, организм отдает приоритет удерживанию и увеличению буферных компонентов (например, бикарбоната) по мере того, как протекают процессы кислотного равновесия. Таким образом, большая часть буферного вещества сохраняется в клетках и кровотоке, так как система подщелачивает и возвращает физиологический рН к исходному уровню. Такой “щелочной отскок” может привести к небольшому превышению рН в кровотоке для фактической щелочной стабилизации относительно исходного значения рН. “Щелочной отскок” обеспечивает более высокую остаточную концентрацию межклеточных и буферных компонентов кровотока, включая бикарбонат. Альтернативно, система может регулировать рН до конечного значения, эквивалентного существующему перед лечением, но повышаться с буферизацией кровотока, по сравнению с кислыми типами. Альтернативно, рН кровотока может становиться более кислым, чем до лечения, в то время как стимулируются различные вышеуказанные обменные эффекты. В отличие от вливания простого буфера, такого как бикарбонат, в отсутствие кислотных компонентов, совместное введение кислоты и буфера является основным условием для ограничения скорости оттока H^+ , при этом достигается внутриклеточная коррекция кальция.

В одном из вариантов осуществления изобретения, композиции по настоящему изобретению являются подходящими для увеличения синтазы оксида азота (NOS) у субъекта. Смещение рН и увеличение концентрации бикарбоната, обеспечиваемое композициями по настоящему изобретению (включая снижение рН при введении и “щелочные отскоки” при восстановлении гомеостаза), также может восстанавливать эндотелиальную и нейрональную NOS, что приводит к избирательному увеличению продукции оксида азота. Оксид азота представляет собой газообразную сигнальную молекулу, которая играет определенную роль, например, в гемостазе, гладких мышцах (в частности в прилегающей сосудистой системе), нейронной сигнализации и в желудочно-кишечном тракте. NO вовлечен в различные физиологические системы, причем повышенные уровни, возникающие в результате введения композиций, описанных в настоящем документе, могут служить для обеспечения терапевтических преимуществ, описанных в настоящем документе. Например, при глаукоме NO может играть некоторую роль в регуляции внутриглазного давления через трабекулярную сеть. В атеросклеротических бляшках NO препятствует аберрантному обеспечению вовлечения гладких мышц, накоплению пенистых клеток и накоплению липидов, а также отложению коллагена, и это может в конечном итоге привести к купированию поражения бляшками и возвращение сосудистого просвета к физиологическим нормам.

В одном из вариантов осуществления изобретения, композиции по настоящему изобретению являются подходящими для снижения лактатной нагрузки у нуждающегося в этом субъекта. Используемый в настоящем документе термин “лактатная нагрузка”

означает любое физиологическое состояние, характеризующееся повышенным уровнем лактата. Он может включать, например, и без ограничения, хронические лактатные нагрузки, такие как ацидоз, сепсис и множественная системная атрофия (MSA), или острые лактатные нагрузки, которые могут возникнуть во время и после физических нагрузок, например физических упражнений. Бикарбонат может стимулировать высвобождение сохраняющейся в мышцах лактатной нагрузки, связанной с кислородным долгом, которая впоследствии метаболизируется, тем самым снижая лактатную нагрузку у субъекта. Способность устранять лактатную нагрузку важна для субъекта, который перенес, например, трансплантацию органов. Если процедура трансплантации включает применение цитратного антикоагулянта, цитрат должен метаболизироваться. Эта метаболизация может вызвать лактатную нагрузку у такого человека. Кроме того, лактатная нагрузка является компонентом сепсиса и хронической нагрузкой у больных диабетом. В вышеуказанных случаях, а также в других, связанных с лактатной нагрузкой, применение композиций по изобретению может уменьшить эту нагрузку.

В одном из вариантов осуществления изобретения, композиции по настоящему изобретению являются подходящими для снижения ацидоза у нуждающегося в этом субъекта путем введения субъекту композиции по изобретению. Одним из метаболических эффектов травмы является подавление инсулина, что приводит к снижению нормального анаболического эффекта инсулина в сторону увеличения катаболических эффектов. Это приводит к переходу на свободные жирные кислоты в качестве основного источника энергии, при этом триглицериды обеспечивают от 50 до 80% энергетической потребности. Снижение катаболической реакции способствует более быстрому заживлению после операции. Аналогичные механизмы действуют у пациентов с диабетом и становятся более серьезной проблемой, когда у субъектов прогрессируют метаболические функциональные нарушения. В основе этого катаболического процесса лежат аберрации в метаболических цепях, которые имеют тенденцию к неполному окислению, что приводит к увеличению кислотных продуктов и повышению АФК из метаболических источников. Как отмечено в настоящем документе выше, при травме этот катаболический сдвиг обусловлен гипоксическим состоянием, поскольку воспаление и вазоконстриктивный ответ ухудшают кровообращение. При диабете сдвиг характеризуется непереносимостью глюкозы и усугубляется нарушениями кровообращения, вызванными бляшками, и малоподвижным образом жизни. В обоих случаях неполное окисление приводит к окислению в клетке и развитию ошибок транспорта, что побуждает Ca^{2+} концентрироваться в цитозоле. Эта концентрация Ca^{2+} каскадно переносится к митохондриальной внутренней мембране, таким образом Ca^{2+} играет большую роль в хемиосмотическом градиенте, снижая роль самого H^+ . Такое перемещение Ca^{2+} и H^+ инициирует постепенное прекращение транспорта электронов в цепи (ЕСТ), таким образом Ca^{2+} играет большую роль в контроле хемиосмотическим потенциалом. Это также приводит к увеличению метаболического АФК из стадий ЕСТ. Со временем нарушение кровообращения снижает содержание витамина В, что ухудшает

цикл Кребса и ЕСТ, еще больше увеличивая метаболические АФК. В то же время нарушение обеспечения кровообращения снижает содержание антиоксидантов, оставляя повышение АФК неконтролируемым. Хотя такие aberrации имеют полезные свойства, например стимуляция получения НАДФН-оксидаз для бактерицидной функции во время заражения, они также обеспечивают ухудшение процесса заживления, поскольку способствуют катаболизму. Кроме того, баланс сигналов, включая ацидоз, гипоксию, Ca^{2+} , АФК и iNOS/NO, совместно подавляют появление M2-макрофагов, произвольно, для ускорения заживления. Для устранения этих отклонений композиция по изобретению облегчает коррекцию Ca^{2+} , а также улучшает обеспечение витамином В и обеспечение антиоксидантом аскорбиновой кислотой посредством повышенного представления. Кроме того, кислотная нагрузка снижается, способствуя щелочному смещению. Повышенные уровни HCO_3^- буфера также служат для сохранения этого щелочного смещения.

Указанные выше элементы метаболизма также оказывают влияние на контроль за инсулином. Например, высвобождение инсулина стимулируется из поджелудочной железы, когда сигнал повышенного Ca^{2+} высвобождается в кровоток. Для высвобождения Ca^{2+} в поджелудочную железу, при неполном метаболизме, необходимо образование водорода для вытеснения Ca^{2+} из цитозоля в кровоток. Как указано выше, Na^+/K^+ -АТФаза с Mg^{2+} и АТФ должна способствовать насыщению кровотока Na^+ , чтобы в конечном итоге стимулировать $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -антипортер для высвобождения Ca^{2+} в кровоток. Кроме того, для выявления повышения, фоновый уровень Ca^{2+} в кровотоке должен быть достаточно низким, чтобы поджелудочная железа могла определить изменения. При ацидозе этот процесс нарушается, так как растворимость Ca^{2+} повышается в крови и в цитозоле. В качестве еще одного примера, АФК, например пероксид, может стимулировать функцию инсулина, когда он представлен с низкими уровнями, и предотвращать представление и действие инсулина, когда он представлен с высокими уровнями. Таким образом, коррекция ацидоза и усиление Mg^{2+} являются ключевыми факторами восстановления контроля за инсулином. То же самое относится и к подавлению АФК (например, H_2O_2) посредством антиоксидантной поддержки и содействия функции ТСА и ЕСТ для достижения почти полного окисления ацетил-КоА до CO_2 и H_2O .

Композиции

В одном из вариантов осуществления изобретения, композиция по изобретению представляет собой стабильную терапевтическую композицию, которая была получена с тем, чтобы она была пригодной для внутривенного введения субъекту. Композиция содержит внутривенный буферный раствор, содержащий, по меньшей мере, одну кислоту фармацевтической степени чистоты и, по меньшей мере, одно рН-буферное средство фармацевтической степени чистоты. Для того, чтобы гарантировать их пригодность для фармацевтического применения, кислота и буферный раствор присутствуют в стерильном водном растворе. Концентрация кислоты фармацевтической степени чистоты и рН-буферного средства фармацевтической степени чистоты в буферном растворе является достаточной для обеспечения общего содержания титруемой кислоты, составляющего от

60 ммоль/л до 3000 ммоль/л, при введении субъекту. Кислота и основание выбираются таким образом, чтобы они могли вместе образовывать буферный раствор с рН от 4 до 7,7.

В одном из вариантов осуществления изобретения, концентрация кислоты фармацевтической степени чистоты и рН-буферного средства фармацевтической степени чистоты в буферном растворе является достаточной для обеспечения общего содержания титруемой кислоты от 80 ммоль/л до 3000 ммоль/л при введении субъекту, где буферный раствор эффективен для обеспечения рН буферного раствора меньше 5,5. В другом варианте осуществления изобретения, концентрация кислоты фармацевтической степени чистоты и рН-буферного средства фармацевтической степени чистоты в буферном растворе является достаточной для обеспечения общего содержания титруемой кислоты от 100 ммоль/л до 2000 ммоль/л при введении субъекту, где буферный раствор эффективен для обеспечения рН буферного раствора меньше 5,5. В варианте осуществления изобретения, концентрация кислоты фармацевтической степени чистоты и рН-буферного средства фармацевтической степени чистоты в буферном растворе является достаточной для обеспечения общего содержания титруемой кислоты от 200 ммоль/л до 1000 ммоль/л при введении субъекту, где буферный раствор эффективен для обеспечения рН буферного раствора меньше 5,5.

В одном из вариантов осуществления изобретения, концентрация кислоты фармацевтической степени чистоты и рН-буферного средства фармацевтической степени чистоты в буферном растворе является достаточной для обеспечения общего содержания титруемой кислоты от 40 ммоль/л до 3000 ммоль/л при введении субъекту, где буферный раствор эффективен для обеспечения рН буферного раствора меньше, чем больше или равно 5,5. В другом варианте осуществления изобретения, концентрация кислоты фармацевтической степени чистоты и рН-буферного средства фармацевтической степени чистоты в буферном растворе является достаточной для обеспечения общего содержания титруемой кислоты от 60 ммоль/л до 2000 ммоль/л при введении субъекту, где буферный раствор эффективен для обеспечения рН буферного раствора, меньше чем больше или равно 5,5. В варианте осуществления изобретения, концентрация кислоты фармацевтической степени чистоты и рН-буферного средства фармацевтической степени чистоты в буферном растворе является достаточной для обеспечения общего содержания титруемой кислоты от 80 ммоль/л до 3000 ммоль/л при введении в субъекта, где буферный раствор эффективен для обеспечения рН буферного раствора, меньше чем больше или равно 5,5.

Кислота представляет собой молекулу или ион, способную служить донором иона водорода H^+ . Количество ионов H^+ в растворе определяется по рН, где рН менее 7 соответствует кислотному рН. рН крови человека обычно составляет 7,4. Композиции по настоящему изобретению содержат кислоту, которая обеспечивает количество ионов H^+ для снижения физиологического рН крови у субъекта. Не ограничиваясь какой-либо теорией, полагают, что композиции по настоящему изобретению увеличивают градиент H^+ в различных клеточных окружениях, включая, например, митохондрии. Этот

повышенный митохондриальный градиент H^+ стимулирует более высокую выработку АТФ и, посредством других физиологических гомеостатических систем, вызывает изменения градиентов концентрации клеточных мембран, что, в свою очередь, приводит в равновесие физиологические ионы, такие как натрий, магний, калий и кальций. Например, повышенный градиент H^+ в кровотоке может стимулировать кальциевые насосы в клеточных мембранах, тем самым увеличивая внутриклеточный H^+ и уменьшая внутриклеточный Ca^{2+} . На градиенты концентрации натрия, магния и калия также оказывается влияние. Путем манипулирования ионными градиентами, с использованием композиций по настоящему изобретению, можно лечить, уменьшать интенсивность или предотвращать многие состояния и заболевания и их симптомы.

В некоторых вариантах осуществления, композиции по настоящему изобретению являются достаточными для снижения рН крови субъекта на небольшое, умеренное или большое значение. В некоторых вариантах осуществления, количество кислоты в композиции по настоящему изобретению является достаточным для снижения рН крови субъекта на 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,1, 0,15, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0 или 1,1 или большее значение. Снижение рН также может быть выражено желаемым уровнем рН в кровотоке после введения композиции по настоящему изобретению, например, 7,2. В некоторых вариантах осуществления, композиция по настоящему изобретению содержит достаточное количество кислоты для снижения рН в кровотоке у субъекта до 7,3, 7,2, 7,1, 7,0, 6,9, 6,8, 6,7, 6,6, 6,5, 6,4 или 6,3. Снижение рН кровотока до уровня ниже 6,3 обычно не рекомендуется, так как это может представлять риск для здоровья клеток и угрожать целостности клеточных фосфолипидных бислоев. В случаях алкалоза, когда номинальный рН может превышать 7,4, “снижение” рН, обеспечиваемое введением, может по-прежнему приводить к превышению рН кровотока, составляющего 7,4,. Например, введение композиции по настоящему изобретению может изменить физиологический рН с 7,7 до 7,5.

Композиции по настоящему изобретению могут содержать одну или несколько кислот фармацевтической степени чистоты. В некоторых вариантах осуществления, композиции по настоящему изобретению содержат смесь одной или нескольких кислот фармацевтической степени чистоты. Кислоты могут включать любую физиологически приемлемую кислоту, включая, без ограничения, соляную кислоту, аскорбиновую кислоту, лимонную кислоту, молочную кислоту, фосфорную кислоту или их сочетания. рН композиции по настоящему изобретению может составлять около 4-7,7. В некоторых вариантах осуществления рН композиции по настоящему изобретению находится в пределах около 6,1. В вариантах осуществления, где значение рН композиции является очень низким, может потребоваться регулирование скорости введения, чтобы избежать повреждения ткани, расположенной рядом с местом инъекции, поскольку в кровотоке происходит разбавление.

В другом аспекте, композиции по настоящему изобретению содержат рН-буферное средство. рН-буферное средство представляет собой слабую кислоту или основание,

которое используется для поддержания рН раствора около желаемого значения. Композиции по настоящему изобретению содержат рН-буферное средство, благодаря чему темп снижения рН в кровотоке может сохраняться в течение желаемого времени. В некоторых вариантах осуществления, рН-буферное средство может содержать конъюгат кислоты или конъюгат основания. В некоторых вариантах осуществления, рН-буферное средство может содержать любой физиологически приемлемое буферное средство, включая, без ограничения, бикарбонат натрия, фосфатный буфер, цитратный буфер или синтетический буфер, обеспечивающий определенные щелочные условия (например, трис-гидроксиметиламинометан), или их сочетания.

Буферная емкость раствора является мерой способности раствора противостоять изменению рН, то есть поддерживать определенный уровень рН. Как рассмотрено выше, кислотно-щелочной гомеостаз относится к необходимому балансу кислот и оснований во внеклеточных жидкостях, то есть к рН внеклеточной жидкости. У людей рН плазмы составляет приблизительно 7,4, и поддерживается около этого значения тремя взаимосвязанными системами регулирования: 1) буферные вещества, включая бикарбонат, фосфат и белки, 2) дыхательная система, которая оказывает влияние на парциальное давление углекислого газа в плазме крови, и 3) почки, которые выводят ненужные кислоты и основания. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления, композиции по настоящему изобретению содержат рН-буферное средство для поддержания желаемого уровня рН в кровотоке ниже типичного значения рН, равного около 7,4, несмотря на давление, оказываемое физиологическими системами, которые регулируют кислотно-щелочной гомеостаз. В некоторых вариантах осуществления, композиции по настоящему изобретению содержат рН-буферное средство в количестве, достаточном для поддержания снижения рН в кровотоке или для поддержания желаемого уровня рН в течение от 1 минуты до 1 недели.

Желаемая продолжительность пониженного уровня рН в кровотоке будет зависеть от конкретного заболевания, подлежащего лечению, а также от пациента. В некоторых вариантах осуществления может потребоваться небольшая, умеренная или большая буферная емкость. В одном из способов введения, небольшое количество лекарственного средства и/или медленное введение лекарственного средства может стимулировать компенсаторные процессы, которые могут быть респираторными или почечными, чтобы минимизировать наблюдаемый эффект кислотного сдвига, но вместе с тем стимулировать дыхательную и почечную активность. В таких случаях реакция кровотока может быть нейтральной или иметь тенденцию быть щелочной. Альтернативно, введение высокой дозы и/или дозы с высокой скоростью введения, например болюсное введение или быстрое внутривенное капельное введение, может обеспечить кислоту и подавлять компенсаторные процессы с получением наблюдаемого уровня рН, снижающегося в сторону кислотных значений. Обычно ожидается, что за таким стимулом последует отскок рН крови в сторону щелочных значений в течение всего периода лечения или после лечения. Результат, возникающий вследствие данного уровня дозы и/или скорости

введения, может отличаться от пациента к пациенту и от введения к введению в зависимости от состояния здоровья пациента, электролитического статуса, уровня pH и состояния компенсаторного процесса. Различные буферные емкости могут быть достаточными для поддержания темпа снижения pH в кровотоке в течение от 1 минуты до 1 недели. В других вариантах осуществления, емкость буфера также может быть выражена в молярном эквиваленте обычных буферов, таких как бикарбонат.

В некоторых вариантах осуществления, композиция имеет буферную емкость от 0,1 мМ эквивалентов HCO_3^- до 1200 мМ эквивалентов HCO_3^- . В других вариантах осуществления, буферная емкость составляет от 0,1 мМ эквивалентов HCO_3^- до 10 мМ эквивалентов HCO_3^- . В некоторых вариантах осуществления буферная емкость составляет от 10 мМ эквивалентов HCO_3^- до 50 мМ эквивалентов HCO_3^- . В некоторых вариантах осуществления, буферная емкость составляет от 10 мМ эквивалентов HCO_3^- до 1000 мМ эквивалентов HCO_3^- . В некоторых вариантах осуществления, буферная емкость составляет от 50 мМ эквивалентов HCO_3^- до 800 мМ эквивалентов HCO_3^- . В некоторых вариантах осуществления, буферная емкость составляет от 100 мМ эквивалентов HCO_3^- до 600 мМ эквивалентов HCO_3^- . В некоторых вариантах осуществления, буферная емкость составляет от 200 мМ эквивалентов HCO_3^- до 550 мМ эквивалентов HCO_3^- . В некоторых вариантах осуществления, буферная емкость составляет от 20 мМ эквивалентов HCO_3^- до 100 мМ эквивалентов HCO_3^- . В других вариантах осуществления, емкость буфера может быть выражена молярной концентрацией HCO_3^- или других обычных буферов. Например, в некоторых вариантах осуществления, молярная концентрация HCO_3^- может составлять от 0,01 до 10 М. В других вариантах осуществления, молярная концентрация HCO_3^- может составлять от 0,5 до 2 М.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к композиции, имеющей pH ниже физиологического pH (то есть ниже 7,4) и концентрацию HCO_3^- выше физиологических уровней (то есть выше 29 мМ). В некоторых вариантах осуществления, pH композиции может составлять от 4 до 7,7, а концентрация HCO_3^- может составлять от 30 мМ до 2 М). В других вариантах осуществления, pH композиции может составлять от 5,5 до 7,4. В других вариантах осуществления, pH композиции может составлять около 6.

На **фигуре 5** показана диаграмма амплитуды и продолжительности сдвига кислотного состояния, обусловленного различными составами композиций по настоящему изобретению. Черные линии, как сплошные, так и пунктирные, показывают большой кислотный сдвиг, то есть композицию с высокой концентрацией ионов H^+ . Однако буферная емкость композиции, обозначенной пунктирной черной линией, меньше, чем емкость, обозначенная сплошной линией, благодаря чему кислотный сдвиг сохраняется в течение более короткого времени. Серые линии, как сплошные, так и пунктирные, показывают меньший кислотный сдвиг, то есть композицию с более низкой концентрацией ионов H^+ . Кроме того, буферная емкость между этими композициями изменяется так, что кислотный сдвиг, вызванный композицией, обозначенной пунктирной

серой линией, сохраняется в течение более короткого периода времени. Композиции по настоящему изобретению могут быть сконструированы согласно этим двух характеристикам, амплитуда сдвига и продолжительность сдвига, в соответствии с желаемыми терапевтическими свойствами и схемами введения.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение обеспечивает стабильную терапевтическую композицию, содержащую буферный раствор, содержащий основание фармацевтической степени чистоты и, по меньшей мере, одну сопряженную кислоту фармацевтической степени чистоты, причем буферного раствора достаточно для повышения физиологического pH крови субъекта на 0,1-1,1, и где буферный раствор имеет буферную емкость, достаточную для поддержания повышения физиологического pH крови. В некоторых вариантах осуществления, буферная емкость может сохраняться в течение периода времени, например, 1 минуты или 1 недели. Композиции могут дополнительно содержать витамины, соли, кислоты, аминокислоты или их соли и стабилизированные оксидативные вещества.

В другом аспекте, композиции по настоящему изобретению могут дополнительно содержать соли для обеспечения источников физиологически релевантных ионных частиц, таких как Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Cl^- , PO_4^{3-} или Ca^{2+} . Они могут включать, без ограничения, хлорид натрия, динатрий фосфат, хлорид калия, монокалийфосфат, хлорид магния и хлорид кальция. Композиции могут дополнительно содержать другие микроэлементы и их соли, включая, но ими не ограничиваясь, селен, медь, хром, йод, фторид, цинк, марганец, молибден и железо.

Ионы натрия необходимы в относительно больших концентрациях для нормального физиологического функционирования. Это основной катион внеклеточной жидкости. Он играет важную роль во многих физиологических процессах, включая регуляцию объема крови, кровяное давление, осмотическое равновесие и pH, а также генерацию нервных импульсов.

Ионы калия являются основным катионом внутриклеточной жидкости и, вместе с ионами натрия внеклеточной жидкости, является основным генератором электрического потенциала на клеточных мембранах. Соответственно, он играет значительную роль в нормальном функционировании и играет важную роль в таких функциях организма, как нейротрансмиссия, сокращение мышц и работа сердца.

Ионы кальция также важны для многих физиологических процессов. В частности, ионы Ca^{2+} являются одним из наиболее распространенных вторичных мессенджеров, используемых при передаче сигнала. В эндотелиальных клетках ионы Ca^{2+} могут регулировать несколько сигнальных путей, которые заставляют гладкие мышцы, окружающие кровеносные сосуды, расслабляться. Дисфункция в Ca^{2+} -активированных путях может привести к повышению тонуса, вызванному нерегулируемым сокращением гладких мышц. Этот тип дисфункции можно наблюдать при сердечно-сосудистых заболеваниях, гипертонии и диабете.

Ионы магния необходимы в относительно больших концентрациях для нормального обмена веществ. Необходимо отметить, что дефицит магния встречается редко, если он не сопровождается серьезными потерями других электролитов, например потерями при рвоте и диарее. Однако, часто, дефицит магния, сопровождаемый такими симптомами, как мышечный тремор и мышечная слабость, связывают с современным рационом питания. Этот минерал является важным во многих ферментативных реакциях и стабилизирует возбудимые мембраны. При внутривенном введении магний может оказывать анестезирующий эффект, и это является косвенным свидетельством его воздействия на эндотелиальный компонент стенки сосудов для стабилизации и нормализации поверхности стенки сосудов.

В некоторых вариантах осуществления, композиция по настоящему изобретению содержит Na^+ в концентрации от 0,1 мМ до 1 М. В других вариантах осуществления, композиция по настоящему изобретению содержит K^+ в концентрации от 0,0 мМ до 1 М. В некоторых вариантах осуществления, композиция по настоящему изобретению содержит Mg^{2+} в концентрации от 0,1 мМ до 1 М. В других вариантах осуществления, композиция по настоящему изобретению содержит Ca^{2+} в концентрации от 0,1 мМ до 1 М.

Как описано выше, взаимодействие между различными ионными частицами нарушается в различных физиологических условиях, и композиции по настоящему изобретению могут включать эти частицы для содействия в восстановлении нормальных физиологических условий и концентраций. Например, высокий внутриклеточный уровень Ca^{2+} может быть возвращен к более низкому уровню, компенсируемому Mg^{2+} , K^+ и H^+ , что может привести к представлению NOS в цитозоле и восстановлению уровней NO.

Как указано выше, композиции, описанные в настоящем документе, могут включать витамины и витаминеры, которые представляют собой вещество(а), обладающее витаминоподобной активностью. Витамины, выбранные из группы, состоящей из водорастворимой и жирорастворимой группы, и сочетания двух или более этих витаминов, также могут быть добавлены в фармацевтическую композицию. Предпочтительно, фармацевтическая композиция включает аскорбиновую кислоту. Аскорбиновая кислота включена в качестве сильного антиоксидантного компонента и для поддержания структурной целостности соединительной ткани, включая эпителиальные базальные мембраны, и для содействия заживлению ран. Она также может играть определенную роль в качестве средства с сильным противовоспалительным действием. Было показано, что окисленная форма витамина, дегидроаскорбиновая кислота, переносится внутриклеточно, где ее часть восстанавливается в клетке под действием глутатиона. Дефицит других групп В и А и Е также обеспечивается аскорбиновой кислотой и соответствующими взаимодействиями дегидроаскорбиновой кислоты и глутатиона. В некоторых вариантах осуществления, композиция по настоящему изобретению содержит дегидроаскорбиновую кислоту, окисленную форму аскорбиновой кислоты, которая активно импортируется в эндоплазматический ретикулум клеток с помощью переносчиков глюкозы. Представление дегидроаскорбиновой кислоты также

может стимулировать выработку глутатиона в печени, что способствует обратному превращению дегидроаскорбиновой кислоты в аскорбиновую кислоту. Таким образом, дегидроаскорбиновая кислота косвенно повышает внутриклеточные антиоксидантные ресурсы. Дегидроаскорбиновая кислота может присутствовать путем прямого включения дегидроаскорбиновой кислоты фармацевтической степени чистоты или путем превращения аскорбиновой кислоты путем контакта с активными формами кислорода, например HOCl , H_2O_2 или OCl .

Было показано, что витамины группы В играют важную роль в питании человека и играют важную роль, выступая в качестве коферментов в клеточном метаболизме и энергообразовании. В состав композиции может быть включена вся группа витаминов группы В для устранения любых дефицитов в группе пациентов, подвергаемых лечению.

Обнаружено, что витамины группы В естественным образом встречаются в продуктах питания и поэтому, как правило, включены комплексно. Группа В включает: 1) Тиамин (В1), который играет важную роль в выработке энергии внутри клетки, в частности, в качестве кофермента в метаболизме углеводов. Известно, что по меньшей мере 24 фермента используют тиамин в качестве кофермента; 2) Рибофлавин (В2) в форме флавиномононуклеотида и флавинаденидинуклеотида входит в состав всех ферментов дегидрогеназы. Дефицит этого витамина вызывает воспаление полости рта, языка, дерматит, нарушение зрения и патологические изменения крови; 3) Ниацинамид (В3) включен, как часть группы витаминов группы В, поскольку синдромы дефицита в клинической пеллагре являются хорошо известными клиническими проявлениями дефицита. Дефицит этого витамина связан с кишечными заболеваниями и злоупотреблением алкоголем. Он также встречается при сахарном диабете и карциноидном синдроме. Активные формы этого витамина включают никотинамидные нуклеотиды NAD и NADP , которые являются коферментами и субстратами для многочисленных дегидрогеназ, ответственных за окислительно-восстановительные системы в клетках человека, которые необходимы для выработки энергии. Образование никотиновой кислоты из введенного никотинамида в препарате приводит к получению никотиновой кислоты, обладающей дополнительными действиями, не связанными с никотинамидом, такими как ингибирование синтеза холестерина; 4) D-пантотенат кальция (В5), пантотеновая кислота образует основную часть молекулы коэнзима А, которая важна в энергетических метаболических циклах в митохондриях всех клеток. Было признано влияние этого витамина на различные синдромы заболевания. Например, его применяют при нейротоксичности, вызванной стрептомицином, а также при диабетической невропатии, кожных заболеваниях и адинамической непроходимости кишечника; и 5) пиридоксин (В6) широко используется в качестве кофермента в более чем 40 типах ферментативных реакций. Группа витаминов группы В также может способствовать увеличению количества антиоксидантов и стимулированного глутатиона для уменьшения активных форм кислорода, что в конечном итоге способствует экспрессии NO .

Наиболее важными из них являются реакции трансаминирования и влияние пиридоксина на метаболизм триптофана. Кинуреминаза, которая является ферментом, применяемым для выявления дефицита пиридоксина, теряет свою активность в отсутствие пиридоксина, и может привести к вторичному дефициту никотиновой кислоты в результате недостаточного кинуреминазного превращения никотиновой кислоты из триптофана.

Цианокобаламин (В12) применяется при частых сообщениях о плохом всасывании цианокобаламина, обусловленном недостаточным питанием, старением и некоторыми лекарственными средствами (метформин), применяемыми в качестве гипогликемического средства при сахарном диабете. Этот витамин необходим для нормального развития эритропоэза, и недавние исследования также показали, что этот витамин способствует улучшению нейротрансмиссии при боковом амиотрофическом склерозе. (Rosenfeld, Jeffrey and Ellis, Amy, 2008, *Nutrition and Dietary Supplements in Motor Neuron Disease, Phys Med Rehabil Clin N Am.*, 19(3):573-589).

Витамин К является жирорастворимым витамином. Существуют две природные формы витамина. Витамин К1 является поступающим с пищей формой витамина К и содержится в зеленых листовых овощах, тогда как витамин К2 присутствует в тканях животных. Витамин К2 синтезируется бактериями. Он содержится главным образом в ферментированных продуктах, таких как ферментированные соевые бобы, сыр, творог, и в некоторой степени также в мясе и мясных продуктах. (Thijssen, H. H., M. J. Drittij-Reijnders, and M. A. Fischer, 1996, *Phylloquinone and menaquinone-4 distribution in rats: synthesis rather than uptake determines menaquinone-4 organ concentrations, J Nutr* 126:537-43). Витамин К2 встречается у животных в виде менахинона. Это активированная форма витамина К, которая у человека способствует заживлению переломов костей. Он необходим для карбоксилирования остатков глутамата во многих кальций-связывающих белках, таких как кальбиндин и остеокальцин. Эти белки участвуют в захвате кальция и минерализации костей.

Существует установленная суточная доза витамина К1, но не витамина К2. Типичная терапевтическая пероральная доза витамина К2 при остеопорозе составляет 45 мг/сут. В отличие от коагуляции, для полного гамма-карбоксилирования остеокальцина необходим гораздо более высокий уровень витамина К (Booth, S. L., and J. W. Suttie, 1998, *Dietary intake and adequacy of vitamin K, J. Nutr* 128:785-8). Дефицит витамина К ассоциируется с пониженной минеральной плотностью бедренной кости и повышенным риском переломов у здоровых пожилых женщин. Исследования на животных показали, что наиболее активной формой витамина К является витамин К2, который вводили крысам в дозе 0,1 мг/кг перорально. (Akiyama, Y., K. Hara, A. Matsumoto, S. Takahashi, and T. Tajima, 1995, *Comparison of intestinal absorption of vitamin K2 (menaquinone) homologues and their effects on blood coagulation in rats with hypoprothrombinaemia, Biochem Pharmacol* 49:1801-7). Витамин К2 в форме менахинона-4 является наиболее биологически активной формой. Он был широко изучен при лечении остеопороза. В одном из этих исследований,

241 женщинам, страдающим остеопорозом, давали 45 мг/день витамина К2 и 150 мг элементарного кальция. Через два года было показано, что витамин К2 поддерживает минеральную плотность костей поясничного отдела, значительно снижая частоту переломов (10% относительно 30% в контрольной группе). (Shiraki, M., Y. Shiraki, C. Aoki, and M. Miura, 2000, Vitamin K2 (menatetrenone) effectively prevents fractures and sustains lumbar bone mineral density in osteoporosis, *J Bone Miner Res* 15:515-21).

Витамин К2, но не витамин К1, может ингибировать кальцификацию артериальных бляшек. В 1996 году исследования на животных, крысах, показали, что высокая доза витамина К2 (100 мг/кг массы тела в сутки) ингибирует увеличение кальция в почках и аорте, вызываемое очень большой дозой синтетического витамина D (Seyama, Y., M. Horiuchi, M. Hayashi, and Y. Kanke, 1996, Effect of vitamin K2 on experimental calcinosis induced by vitamin D2 in rat soft tissue, *Int J Vitam Nutr Res* 66:36-8). Аналогичное исследование было проведено с кроликами. Высокая доза витамина К2 (1-10 мг/кг в сутки в течение 10 недель) подавляла рост атеросклеротических бляшек в аорте и легочных артериях (Kawashima, H., Y. Nakajima, Y. Matubara, J. Nakanowatari, T. Fukuta, S. Mizuno, S. Takahashi, T. Tajima, and T. Nakamura, 1997, Effects of vitamin K2 (menatetrenone) on atherosclerosis and blood coagulation in hypercholesterolemic rabbits, *Jpn J Pharmacol* 75:135-43).

Витамин К2 также снижает уровень общего холестерина, перекисное окисление липидов, отложение сложного эфира холестерина в аорте и активность фактора X в плазме по сравнению с контрольной группой. В исследовании, в котором участвовало более 500 женщин в постменопаузе, изучалась связь между поступлением в организм витамина К1 и витамина К2 и коронарной кальцификацией. Шестьдесят два процента женщин, отобранных для исследования, имели коронарную кальцификацию. Только поступление витамина К2 ассоциировалось с тенденцией снижения коронарной кальцификации (Beulens, J. W., M. L. Bots, F. Atsma, M. L. Bartelink, M. Prokop, J. M. Geleijnse, J. C. Witteman, D. E. Grobbee, and Y. T. van der Schouw, 2009, High dietary menaquinone intake is associated with reduced coronary calcification, *Atherosclerosis* 203:489-93).

В некоторых вариантах осуществления, композиция по настоящему изобретению содержит один или несколько из перечисленных выше витаминов или витаминеров. Композиция может содержать один или несколько из перечисленных выше витаминов или витаминеров в количествах от 1 мкг до 1000 мг на дозу.

В некоторых вариантах осуществления, композиция по настоящему изобретению может дополнительно содержать антиоксидантные соединения. Они могут включать, но ими не ограничиваться, неферментативные соединения, такие как токоферол (αТСП), кофермент Q10 (Q), цитохром c (C) и глутатион (GSH), и ферментные компоненты, такие как супероксиддисмутаза марганца (MnSOD), каталаза (Cat), глутатионпероксидаза (GPX), фосфолипидгидропероксид-глутатионпероксидаза (PGPX), глутатионредуктаза (GR); пероксиредоксины (PRX3/5), глутаредоксин (GRX2), тиоредоксин (TRX2) и

ламин USP								
Ниацинамид USP	119	119	119	119	119	119	119	119
Пиридоксин HCl USP	119	119	119	119	119	119	119	119
Рибофлавин-5'-фосфат USP	2,53	2,53	2,53	2,53	2,53	2,53	2,53	2,53
Кальций D-пантотенат USP	2,93	2,93	2,93	2,93	2,93	2,93	2,93	2,93
Бикарбонат натрия USP	840	840	840	840	840	3,360	3,360	3,360
WFI (вода для инъекций)	равновесие							
	мМ/до за							
HCl USP, разбавленный WFI (мМ при 20 мл)	250	125	0	6,5	6,5	0	250	0

В некоторых вариантах осуществления, компоненты композиций в таблице 1 могут отличаться от перечисленных значений на плюс или минус 1%, 2%, 5% или 10% в зависимости от терапевтической необходимости. Композиции из таблицы 1 могут также содержать дополнительные описанные выше компоненты в зависимости от терапевтической необходимости.

В некоторых вариантах осуществления, композиции по настоящему изобретению могут быть стабилизированы для увеличения срока годности. Композиции могут быть стабилизированы подходящими способами, известными специалистам в данной области техники, включая, но ими не ограничиваясь, замораживание, лиофилизацию, использование сосудов, не пропускающих УФ или непроницаемых для определенных спектров излучения (например, янтарных сосудов), заполнение стабилизирующими газами, такими как азот, барботирование стабилизирующим газом через раствор, распределение реактивных веществ в несколько сосудов, которые будут объединены при применении, и хранение с холодной цепью. В качестве одного неограничивающего примера, кислотные и буферные компоненты композиции могут быть распределены в два сосуда. Другие компоненты композиций по настоящему изобретению (например, цианокобаламин, д-пантотенат кальция и/или другие) могут быть включены в эти сосуды или дополнительно распределены в дополнительные сосуды.

Способы лечения

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способам лечения. Способы по изобретению включают введение композиции по изобретению субъектам, нуждающимся в таком лечении.

Один из вариантов осуществления изобретения представляет собой способ лечения или уменьшения интенсивности митохондриального расстройства, метаболического расстройства, состояния, ассоциированного с диабетом, сердечно-сосудистой дисфункции или офтальмологического заболевания у нуждающегося в таком лечении субъекта, путем введения субъекту стабильной терапевтической композиции по настоящему изобретению.

Митохондриальная дисфункция, характеризующаяся потерей эффективности в цепи переноса электронов и снижением синтеза высокоэнергетических молекул, таких как АТФ, является характеристикой старения и, по существу, всех хронических заболеваний. Используемый в настоящем документе термин “митохондриальное расстройство” относится к состоянию или расстройству, характеризующемуся митохондриальной дисфункцией, и включает, например, нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, боковой амиотрофический склероз и наследственную атаксию Фридрейха, заболевания сердечно-сосудистой системы, такие как атеросклероз и другие заболевания сердца и сосудистые заболевания, диабет и метаболический синдром, аутоиммунные заболевания, такие как рассеянный склероз, системная красная волчанка и диабет 1 типа, нейроповеденческие и психические заболевания, такие как расстройства аутистического спектра, шизофрения и биполярные расстройства и расстройства настроения, желудочно-кишечные расстройства, связанные с утомлением заболевания, такие как синдром хронической усталости и синдром Персидского залива, заболевания опорно-двигательного аппарата, такие как фибромиалгия и гипертрофия/атрофия скелетных мышц, и хронические инфекции.

Используемый в настоящем документе термин “нарушение обмена веществ” относится к диабету, резистентности к инсулину, непереносимости глюкозы, гипергликемии, гиперинсулинемии, ожирению, гиперлипидемии или гиперлипопротеинемии. Термины “диабет” и “сахарный диабет” охватывают как инсулинозависимый, так и инсулиннезависимый (типа 1 и 2, соответственно) сахарный диабет, гестационный диабет, а также преддиабет, если одно или другое состояние специально не указано.

Используемый в настоящем документе термин “состояние, ассоциированное с диабетом” включает ожирение, гипертонию, гиперлипидемию, жировую болезнь печени, нефропатию, невропатию, почечную недостаточность, ретинопатию, диабетическую язву, катаракту, синдромы резистентности к инсулину и кахексию.

Используемый в настоящем документе термин “сердечно-сосудистая дисфункция” включает состояния и заболевания, такие как ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярное заболевание, гипертензия, заболевание периферических артерий, окклюзионные заболевания артерий, стенокардия, ревматический порок сердца,

врожденный порок сердца, сердечная слабость, сердечная недостаточность, учащенное сердцебиение, наджелудочковая тахикардия, мерцание предсердий, обморок, головокружение, утомляемость, мигрень, высокие уровни общего холестерина в крови и/или холестерина ЛПНП, низкий уровень холестерина ЛПВП, высокий уровень липопротеинов, инфекции сердца, такие как кардит и эндокардит, диабетическая язва, тромбоз, болезнь Рейно, нервная анорексия, синдром Шарко и гангрена, атеросклероз и заболевание периферических артерий. Заболевания и состояния, которые в частности подходят для лечения или уменьшения интенсивности с помощью композиции буфера фармацевтической степени чистоты, описанной в настоящем документе, представляют собой заболевание периферических артерий и атеросклероз.

Используемый в настоящем документе термин “офтальмологическое заболевание” относится к патологическим состояниям, относящимся к глазу, и может включать, но ими не ограничиваясь, глаукому, дегенерацию желтого пятна, нарушение светочувствительности, кальцинирование и коллаген-связанные плавающие помутнения, коррекцию жесткости хрусталика.

Другой вариант осуществления изобретения представляет собой способ лечения или уменьшения интенсивности дерматологического состояния путем введения субъекту стабильной терапевтической композиции по настоящему изобретению; Используемый в настоящем документе термин “дерматологическое состояние” относится к связанным с кожей расстройствам, состояниям и заболеваниям, таким как старение кожи, морщины (включая, например, линии улыбки и морщины, окружающие глаз), угри, фотоповреждения, розацеа, шрамы, экзема, алопеция, гипертрофические рубцы, келоиды, растяжки или стрии, псориаз, зуд, синдром Элерса-Данлоса, склеродермия, поствоспалительная гиперпигментация, меланоз, алопеция, пойкилодермия Сиватта, витилиго, дисхромия кожи, ожоги и пятнистая пигментация.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу изменения метаболизма у субъекта, включающему введение субъекту стабильной терапевтической композиции, содержащей буферный раствор, содержащий, по меньшей мере, одну кислоту фармацевтической степени чистоты и, по меньшей мере, одно рН-буферное средство фармацевтической степени чистоты, где буферный раствор является достаточным для снижения физиологического рН крови субъекта на 0,01-1,1, и где буферный раствор имеет буферную емкость, достаточную для сохранения уровня снижения физиологического рН крови субъекта в течение от 1 минуты до 1 недели.

Другой вариант осуществления изобретения обеспечивает способ снижения лактатной нагрузки у субъекта, нуждающегося в таком лечении, путем введения субъекту композиции по изобретению. Снижение лактатной нагрузки подробно описано выше.

В другом варианте осуществления изобретения, настоящее изобретение обеспечивает способ уменьшения ацидоза у субъекта, нуждающегося в таком лечении, путем введения субъекту композиции по изобретению. Снижение ацидоза подробно описано выше.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения расстройства центральной нервной системы у субъекта, нуждающегося в таком лечении, путем введения композиции по изобретению. Используемый в настоящем документе термин “расстройство центральной нервной системы” обозначает любое неврологическое расстройство, оказывающее влияние на структуру или функцию головного или спинного мозга.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения хронических ран у субъекта путем введения композиции по изобретению. В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к способу ускорения заживления ран у субъекта путем введения стабильной терапевтической композиции по настоящему изобретению.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу улучшения умственной или физической работоспособности субъекта путем введения композиции по изобретению.

Способы введения терапевтически эффективного количества композиции по настоящему изобретению включают, но ими не ограничиваясь, внутривенное, внутримышечное или парентеральное введение, пероральное введение, введение в ухо, местное введение, ингаляцию или иной способ распыления, трансмукозальное введение и трансдермальное введение. Композиции по настоящему изобретению также могут быть получены для внутривенной, болюсной, дермальной, пероральной доставки, доставки в ухо, доставки посредством суппозиториев, буккальной доставки, доставки в глаз или ингаляционной доставки. Для внутривенного или парентерального введения, то есть инъекции или вливания, композиция также может содержать подходящие фармацевтические разбавители и носители, такие как вода, физиологический раствор, растворы декстрозы, растворы фруктозы, этанол или масла животного, растительного или синтетического происхождения. Композиция также может содержать консерванты и буферы, известные в данной области. В случае, когда терапевтически эффективное количество вводят путем внутривенной, кожной или подкожной инъекции, раствор также может содержать компоненты для регулирования pH, тоничности, стабильности и тому подобное, которые все хорошо известны квалифицированному специалисту в данной области. В случае местного введения, композиция может быть получена, например, в виде жидкости, геля, пасты или крема. В некоторых вариантах осуществления, композицию можно вводить посредством пластыря для местного применения. В случае введения в глаз, композиция может быть получена, например, в виде жидких глазных капель или в виде геля, пасты или крема для нанесения на поверхность глаза и/или окружающую ткань. Для ушного введения, композиция может быть получена, например, в виде ушных капель.

Композиция для внутривенной, кожной или подкожной инъекции должна содержать, помимо пептида, изотонический носитель, такой как хлорида натрия для инъекций, раствор Рингера для инъекций, раствор декстрозы для инъекций, и раствор декстрозы и хлорида натрия для инъекций, лактатный раствор Рингера для инъекций

цитратный буфер рН 5,5 или другие носители, разбавители и добавки, известные в данной области. Как подробно описано в других частях настоящего документа, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может также содержать стабилизаторы, консерванты, буферы, антиоксиданты или другие добавки, известные специалистам в данной области. Фармацевтические композиции получены для внутривенного или парентерального введения. Обычно, композиции для внутривенного или парентерального введения включают подходящий стерильный растворитель, который может быть изотоническим водным буфером или фармацевтически приемлемым органическим растворителем.

Как подробно описано в других частях настоящего документа, композиции при необходимости также могут включать солюбилизирующее средство. Композиции для внутривенного или парентерального введения могут необязательно включать местный анестетик для уменьшения боли в месте инъекции. Обычно, ингредиенты поставляются либо по отдельности, либо в смешанном виде в стандартной лекарственной форме в герметически закрытом контейнере, таком как ампула или саше. Фармацевтические композиции для введения путем инъекции или вливания могут быть дозированы, например, в сосуд для инфузионных растворов, содержащий, например, стерильную воду или солевой раствор фармацевтической степени чистоты. В случае, когда фармацевтическая композиция вводится путем инъекции, может быть предусмотрена ампула, содержащая стерильную воду для инъекций, солевой раствор или другой растворитель, такой как фармацевтически приемлемый органический растворитель, для того, чтобы ингредиенты могли быть смешаны перед введением.

Продолжительность внутривенной терапии с применением фармацевтической композиции по настоящему изобретению будет изменяться в зависимости от состояния, подвергаемого лечению или нормализации, а также от состояния и потенциального идиосинкразического ответа каждого отдельного млекопитающего. Продолжительность каждого вливания составляет от <1 минуты (например, болюсная инъекция) до около 1 часа (внутривенная доставка). Вливание может быть осуществлено повторно в течение 24 часов. Таким образом, млекопитающее может получать от 1 до 25 вливаний в день. Предпочтительно количество вливаний в день составляет 1 или 2. Период между каждым вливанием может составлять 1, 2, 5, 10, 20, 30, 40, 50 минут или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 часов и более. Введение также может осуществляться с любой частотой, включая ежечасно, ежедневно, еженедельно, ежемесячно, каждые три месяца, дважды в год, ежегодно и т.д., или любой другой конкретный период времени, в зависимости от состояния, подлежащего лечению, и/или ответа каждого отдельного млекопитающего. В других вариантах осуществления, фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно вводить единоразово или можно вводить в течение недели, нескольких недель, месяца, года или нескольких лет или в течение любого другого желаемого периода времени, который может быть обеспечен.

Альтернативно, вливания могут осуществляться одно за другим без большого промежутка времени между вливаниями. В одном варианте осуществления, вливание длится около 45 минут. Дозирование может повторяться 2-3 раза в неделю в зависимости от тяжести относительного или абсолютного дефицита питательных веществ у пациента. Клиническая оценка может быть необходима для установления статуса, но может ограничиваться обзором истории болезни, субъективным обзором симптомов, субъективным мнением пациента в случае, когда млекопитающим является человек, или по результатам рассмотрения какого-либо специфического дефицита.

В другом варианте осуществления, введение чередуется между двумя растворами: один смещающий pH в кислую сторону (AS) и один смещающий pH в щелочную сторону (BS), как описано выше. Ожидается, что чередование введения AS/BS/AS/BS в различных порядках вызовет большее колебание значения pH от кислотного к основному или от основного к кислотному. Такие события, вызванные физическими нагрузками, получили признание за их ценность в содействии высвобождению оксида азота (NO) для вазодилатации (Capellini, Verena K., et al., 2013, The Effect of Extracellular pH Changes on Intracellular pH and Nitric Oxide Concentration in Endothelial and Smooth Muscle Cells from Rat Aorta, PLOS One, 8(5):e62887) и для содействия восстановлению и ремоделированию кардиолипина (Khalafat, Nada, et al., 2011, Lipid Packing Variations Induced by pH in Cardiolipin-Containing bilayers: The Driving Force for the Cristae-Like Shape Instability, Biochimica et Biophysica Acta - Biomembranes, 1808(11):2724-2733). Эти чередующиеся введения могут длиться от 0,5 до 60 мин и могут чередоваться один, два или более раз, если это необходимо для достижения желаемого терапевтического эффекта. Введения AS и BS не обязательно должны быть идентичными ни по их эффекту смещения, ни по продолжительности введения. То есть, например, композиция AS может оказывать эффект большего смещения при более непродолжительном введении, тогда как композиция BS может оказывать эффект меньшего смещения при более длительном введении. В некоторых вариантах осуществления, типичный профиль введения может соответствовать 5-минутному введению AS, за которым следует 10-минутное введение BS, повторяемые два раза (то есть 5/10/5/10). Другими типичными профилями введения могут быть, например, 10/10/10/10 или 0,5/0,5/0,5/0,5.

Системные композиции включают композиции, предназначенные для введения путем инъекции, например, подкожной, внутривенной, внутримышечной, интратекальной или внутрибрюшинной инъекции. Применяемые препараты для инъекций включают стерильные суспензии, растворы или эмульсии активного(ых) соединения(ий) в водных или масляных носителях. Композиции также могут содержать солюбилизующие вещества, препаратобразующие вещества, такие как суспендирующее, стабилизирующее и/или диспергирующее вещество. Композиции для инъекций могут быть представлены в стандартной лекарственной форме, например, в ампулах или в контейнерах для многодозового введения, и могут содержать добавленные консерванты. Для профилактического введения, соединение может быть введено пациенту с риском

развития одного из ранее описанных состояний или заболеваний. Альтернативно можно применять профилактическое введение для устранения появления симптомов у пациента, страдающего первичным заболеванием, или у пациента которого формально диагностировали первичное заболевание.

Количество вводимого соединения будет зависеть от множества факторов, включая, например, конкретное показание, подвергаемое лечению, способ введения, определение того, является ли желаемый эффект профилактическим или терапевтическим, тяжесть показания, подвергаемого лечению, а также возраст и масса пациента, биодоступность конкретного активного соединения и тому подобное. Определение эффективной дозы находится в рамках возможностей специалистов в данной области в сочетании с общими и конкретными примерами, описанными в настоящем документе.

Композиции могут содержать другие ингредиенты для лечения организма в целом. Например, может присутствовать антиоксидантная добавка и/или прооксидантная добавка. Последнее указанное вещество может быть веществом, которое функционирует как профилактическое средство, тогда как первое вещество может быть веществом, которое функционирует для лечения конкретного медицинского состояния.

Эффективность лечения может быть определена путем измерения биомаркеров до, во время и/или после введения композиции по настоящему изобретению или до, во время и/или после проведения курса лечения с использованием композиций по настоящему изобретению. Типичные биомаркеры и показания, для которых они могут быть использованы, показаны в таблице 2 и могут включать, например, A1Micro, тубулярные нарушения и нарушение баланса электролитов; A2Macro, церебральные заболевания мелких сосудов, фиброз печени; АПФ, гипертония, сердечная недостаточность, диабетическая нефропатия; Адипонектин, сосудистые заболевания, метаболические синдромы; Апо(аполипопротеин) А-I, частицы липопротеидов высокой плотности; Апо А-II, метаболизм ЛПВП; Апо С-II, ишемический инсульт, порок сердца; Апо С-III, метаболический синдром и гипертриглицеридемия; Апо Н, сахарный диабет 2 типа, метаболический синдром; АТ-III, венозный тромбоз, патологическая коагуляция; B2M, заболевание периферических артерий; нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), психические расстройства; CD163, ВИЧ-инфекция, воспаление, сердечно-сосудистые заболевания; CD40, атеросклеротическую нестабильность; CD40-L, клеточная пролиферация; хромогранин А (CgA), опухоли; С-пептид, метаболический синдром; СРБ, воспаление и повреждение тканей; цистатин-С, сердечно-сосудистые заболевания, нарушения баланса электролитов; ЭФР (EGF), клеточная пролиферация; EN-RAGE, воспаление, заболевание сердца; ЭПО (EPO), анемия, хроническая болезнь почек; Е-селектин, воспаление, нарушения баланса электролитов; фактор VII, тромбоз (свертывание крови); фиколин-3, диабетическая периферическая невропатия; ферритин (FRTN), заболевания крови, анемия; ФСГ (FSH), осложнения при беременности; фактор роста и дифференцировки 15 (GDF-15), митохондриальные заболевания; общий глюкагонподобный пептид GLP-1, диабет 2 типа, секреция инсулина; гепарин-

связывающий эпидермальный фактор роста (HB-EGF), пролиферация эпителиальных клеток (воспаление); фактор межклеточной адгезии 1 (ICAM-1), воспаление; ИФН-гамма (IFN-гамма), воспаление и иммунный ответ; интерлейкин 1 альфа (IL-1 альфа), воспаление; интерлейкин 1 бет (IL-1 бета), воспаление; интерлейкин 10 (IL-10), воспаление; IL-12p40, воспаление, рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера; IL-12p70, перитонит, воспаление; IL-15, болезнь Альцгеймера; IL-17, воспаление, волчанка, церебральный васкулит; IL-18, метаболический синдром, острое повреждение почек; IL-1ra, воспаление; IL-2, воспаление; IL-23, воспаление, волчанка; IL-3, воспаление, рост клеток, пролиферация и дифференцировка; IL-4, воспаление; IL-5, воспалительные факторы, астма, хроническая обструктивная болезнь легких; IL-6, воспаление; IL-6r, ишемическая болезнь сердца; IL-7, иммуноопосредованные воспалительные заболевания; IL-8, воспаление; IP-10, осложнения, связанные с туберкулезом; лютеинизирующий гормон (LH), бесплодие; липопротеин (a) Lp(a), сердечно-сосудистые заболевания; моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (MCP-1), воспаление; MCP-2, туберкулез; MCP-4, астма, метастазирование; макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-CSF), метаболические, гематологические и иммунологические нарушения; монокин, индуцированный интерфероном- γ (MIG), сердечная недостаточность и дисфункция левого желудочка; макрофагальный белок воспаления 1 альфа (MIP-1 альфа), экспрессия цитокинов для диеты с высоким содержанием жиров, заживление ран; MIP-1 бета, аутоиммунные расстройства; MIP-3 альфа, повреждение тканей при ишемическом инсульте и аутоиммунных заболеваниях; металлопротеиназа матрикса 3 (MMP-3), ишемический и геморрагический инсульт; MMP-9, ишемический и геморрагический инсульт; фактор ингибирования миелоидного предшественника 1 (MIP-1), болезнь Кавасаки (воспаление стенок некоторых кровеносных сосудов); миелопероксидаза (MPO), воспаление и ишемия; миоглобин, воспаление и ишемия; нейтрофил-активирующий белок 2 (NAP-2), гепатит В; фактор роста нервов бета (NGF-бета), болезнь Альцгеймера, психологические расстройства; невральная молекула межклеточной адгезии (Ng-CAM), болезнь Альцгеймера, когнитивные расстройства; остеокальцин, остеопороз, остеогенез; ингибитор активатора плазминогена 1 (PAI-1), метаболический синдром; легочный хемокин, регулируемый активацией (PARC), болезнь Гоше (увеличение печени/селезенки); тромбоцитарный фактор роста BB (PDGF-BB), развитие остеобластов и остеогенез, фиброз печени; фактор пигментного эпителия (PEDF), кардиометаболические расстройства; периостин, астма; плацентарный фактор роста (PLGF), ангиогенез, васкулогенез и лимфангиогенез; панкреатический полипептид (PPP), эндокринные опухоли поджелудочной железы; ППЛ (PRL); П-селектин, воспаление; рецептор конечных продуктов гликозилирования (RAGE), хронические воспалительные заболевания; хемокин RANTES, аневризма брюшной аорты, вирусные заболевания; резистин, воспаление, сердечно-сосудистые заболевания; S100-B, повреждение головного мозга и нарушение гематоэнцефалического барьера; сывороточный амилоид А (SAA), воспаление; сывороточный амилоид Р (SAP), острое и хроническое воспаление; фактор

стволовых клеток (SCF), пролиферация опухоли; глобулин, связывающий половые гормоны (SHBG), заболевания щитовидной железы, гипофизарные заболевания; супероксиддисмутаза 1 (SOD-1), боковой амиотрофический склероз; Сортилин, ишемическая болезнь сердца, аффективные расстройства; ST2, воспаление и адгезия; активируемый тромбином ингибитор фибринолиза (ТАFI), артериальный тромбоз, острая ишемия; тироксинсвязывающий глобулин (TBG), заболевания щитовидной железы; тканевый ингибитор металлопротеиназы 1 (TIMP-1), ремоделирование тканей, заживление ран и метастазирование опухолей; тенасцин-С (TN-C), миокардит; ФНО-альфа (TNF-альфа), воспаление; TNF-бета, воспаление, сердечно-сосудистые заболевания; рецептор фактора некроза опухоли 2 (TNFR2), ишемический инсульт, нарушения инсулина; транстиретин (TTR), метаболические и септические расстройства; молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 (VCAM-1), воспаление; VEGF, ангиогенез, гипоксия; Витронектин, болезнь Альцгеймера; и фактор фон Виллебранда (vWF), аритмия, острое повреждение артерий.

Таблица 2

Биомаркеры Tier II	Референсный диапазон	Регуляция в течение болезненного состояния	Патологическое соответствие
Е-Селектин	30 пг/мл - 18000 пг/мл*	Повышающая	Воспаление
L-Селектин	100 пг/мл - 25 нг/мл	Повышающая	Воспаление
P-Селектин	20 пг/мл - 30 нг/мл	Повышающая	Воспаление
Фактор межклеточной адгезии-1 (ICAM-1)	150 пг/мл - 20 нг/мл	Повышающая	Воспаление
Васкулярная молекула клеточной адгезии-1 (VCAM-1)	0,3 нг/мл - 60 нг/мл	Повышающая	Воспаление
Эпидермальный фактор роста (EGF)	1 пг/мл - 200 пг/мл	Повышающая	Клеточная пролиферация
Интерферон-гамма (IFN-g)	15,6-1000 пг/мл	Повышающая	Воспаление и иммунный ответ
Интерлейкин-1альфа (IL-1a)	0,5 пг/мл - 300 пг/мл	Повышающая	Воспаление

Интерлейкин-1бета (IL-1b)	0,3 пг/мл - 100 пг/мл	Повышающая	Воспаление
Интерлейкин-2 (IL-2)	4 пг/мл - 1500 пг/мл	Повышающая	Воспаление
Интерлейкин-4 (IL-4)	5 пг/мл - 200 пг/мл	Повышающая	Воспаление
Интерлейкин-6 (IL-6)	3 пг/мл - 1000 пг/мл	Повышающая	Воспаление
Интерлейкин-8 (IL-8)	1 пг/мл - 600 пг/мл	Повышающая	Воспаление
Интерлейкин-10 (IL-10)	1 пг/мл - 150 пг/мл	Повышающая	Воспаление
Моноцитарный хемотаксический фактор-1 (MCP-1)	2 пг/мл - 500 пг/мл	Повышающая	Воспаление
Фактор некроза опухоли-а (TNF-a)	30 пг/мл - 6000 пг/мл	Повышающая	Воспаление
Фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF)	31-86 пг/мл	Повышающая	Гипоксия
Сывороточный амилоид А (SAA)	0,5 нг/мл - 300 нг/мл	Повышающая	Воспаление
Фибриноген	150-400 мг/дл	Повышающая	Тромбоз
С-Реактивный белок (CRP)	0-10 мг/дл	Повышающая	Воспаление и повреждение тканей
Аполипопротеин А1	Самцы: 94-176 мг/дл; Самки: 101-198 мг/дл	Повышающая	Липидные частицы высокой плотности
Аполипопротеин В	Самец: 52-109 мг/дл; Самка: 49-103 мг/дл	Повышающая	Липидные частицы низкой плотности
Инсулин	4 мкМЕ/мл - 300 пМЕ/мл	Повышающая	Метаболический синдром
Проинсулин	0,313 нг/мл - 20 нг/мл	Повышающая	Метаболический синдром

С-пептид	0,156 нг/мл - 10 нг/мл	Повышающая	Метаболический синдром
Миелопероксидаза	Взрослый самец = ≤ 50 мкг/л; взрослая самка = ≤ 30 мкг/л	Повышающая	Воспаление и ишемия
Лиганд CD40	32-2000 пг/мл	Повышающая	Клеточная пролиферация
Панель желчных кислот (16 желчных кислот)	Изменяется	Изменяется	Сердечно-сосудистое заболевание
Набор p180 (188 эндогенных метаболитов из 5 классов соединений ложных)	Изменяется	Изменяется	Риск кардиометаболические расстройства
Оксисленные ЛПНП	30-2000 пг/мл	Повышающая	Оксидативный стресс и липидные частицы низкой плотности
ST2	0,156-10 нг/мл	Повышающая	Воспаление и адгезия
Мышечно-мозгового типа креатинкиназа (СК-МВ)	0-5,0 нг/мл	Повышающая	Воспаление
Белок, связывающий жирные кислоты, сердечной формы (H-FABP)	102-25000 пг/мл	Повышающая	Воспаление и тромбоз
Миоглобин (Myo)	Взрослый самец = ≤ 50 мкг/л; Взрослая самка = ≤ 30 мкг/л	Повышающая	Воспаление и ишемия

Тропонин I (сTnI)	≤0,05 нг/мл	Повышающая	Сердечно-сосудистое заболевание
Адипонектин	0,38-12 нг/мл(www.k-assay.com)	Повышающая	Воспаление и Кардиологическое заболевание
Цистатин С	0,3 нг/мл - 20 нг/мл	Повышающая	Сердечно-сосудистое заболевание
Каталаза	0,313 нг/мл - 20 нг/мл	Повышающая	Оксидативный стресс
p53	3,1 ед/мл - 100 ед/мл	Понижающая	Апоптоз

Наборы

Один из вариантов осуществления изобретения включает набор для введения стабильной терапевтической композиции по настоящему изобретению субъекту. В этом варианте осуществления набор может содержать композицию в одном сосуде или более чем в одном сосуде. Сосуд может предпочтительно представлять собой инъекционный сосуд с мембраной, подходящий для введения шприца с извлечением раствора из сосуда или мягкого пакета для внутривенного вливания. Композиция по изобретению содержится в сосуде в стерильном водном растворе. Раствор может быть предоставлен в виде концентрированного раствора, к которому добавляется разбавитель перед введением. Разбавитель может быть стерильной водой. Набор может дополнительно содержать предварительно заполненный контейнер, который содержит разбавитель. В предпочтительном варианте осуществления, мягкий пакет для вливания предварительно заполнен разбавителем. Альтернативно, сосуд для композиции может содержать раствор, который находится в концентрации, которая подходит для инъекции без какого-либо разбавления. Предпочтительно раствор для инъекций является изотоническим. То есть раствор может содержать соль, углеводы, такие как глюкоза, NaHCO_3 или аминокислоты, такие как глицин, и изотоничен плазме крови. В других случаях, раствор может быть гипотоническим, чтобы способствовать более быстрому внутриклеточному захвату, или гипертоническим, чтобы способствовать более медленному внутриклеточному захвату.

В одном из вариантов осуществления изобретения, набор содержит два сосуда. В первом сосуде содержится, по меньшей мере, одна кислота фармацевтической степени чистоты в стерильном водном растворе. Например, первый сосуд может содержать аскорбиновую кислоту фармацевтической степени чистоты, тиамин HCl , сульфат магния, цианокобаламин, ниацинамид, пироксидин HCl , рибофлавин-5'-фосфат, D-пантотенат кальция и водный растворитель, содержащий хлорид натрия и воду (для инъекции).

Второй сосуд содержит, по крайней мере, одно рН-буферное средство фармацевтической степени чистоты в стерильном водном растворе. Например, второй сосуд может содержать бикарбонат натрия фармацевтической степени чистоты и водный растворитель, содержащий хлорид натрия и воду (для инъекций). Содержимое сосудов может храниться в холодильнике или в условиях замораживания.

В другом варианте осуществления, набор может содержать контейнер с лиофилизированным порошком, который можно восстановить перед введением. Лиофилизированный порошок может представлять собой изотонический раствор.

Каждый набор, описанный в настоящем документе, может дополнительно содержать инструкции по применению. Инструкции, конечно, будут зависеть от самого набора и от того, должен ли использоваться разбавитель или другие компоненты, которые должны быть смешаны с буферным раствором фармацевтической степени чистоты перед введением.

ПРИМЕРЫ

Пример 1

Описанные в настоящем документе эксперименты были разработаны для подтверждения ключевых аспектов применения буферизованных кислотных растворов для кислотного сдвига рН крови в терапевтических целях. В частности, проиллюстрировано несколько аспектов: (1) Кровь, обладающую кислотно-основными свойствами, можно обозначить как раствор, имеющий физиологический рН и буферную емкость. Кроме того, терапевтические композиции, предназначенные для изменения рН крови при введении, могут быть обозначены как растворы, имеющие целевой рН и буферную емкость. (2) Смещение рН крови в сторону кислотных значений может быть достигнуто путем внутривенного или внутриаортального введения раствора кислоты. (3) Альтернативные композиции, имеющие более высокие концентрации буферных компонентов, обладают повышенной способностью препятствовать восстановлению рН кровотока обратно к физиологическому. (4) Более быстрое растворение кальцинированных минеральных форм может быть достигнуто в случае, когда условия смещаются от равновесия при данном рН к более низким уровням рН.

Основание, протокол и результаты этих экспериментов описаны в следующих разделах.

Кислотно-основные свойства крови

При физиологических нормальных условиях кровь обычно имеет значение рН, равное около 7,41. Это связано с присутствием в ней различных кислот (в основном HCl) и различных буферов (в основном, бикарбоната). В интересах разработки суррогата для имитации кислотно-основных свойств крови был приготовлен водный раствор, содержащий HCl и HCO₃. Выбор HCl и HCO₃ для этого суррогата был обусловлен тем, что они являются основными кислотными и буферными веществами в крови. Для этого суррогата крови, 0,0024 М HCl в 5000 мл водного раствора буферизовали 0,025 М NaHCO₃ с получением конечного значения рН 7,41 (таблица 3). Этот суррогат был

свежеприготовленным для каждого из осуществляемых исследований, поскольку, в случае оставления в условиях воздействия атмосферы, снижение CO_2 будет оказывать влияние на рН с течением времени.

Аналогичным образом, лекарственные препараты, предназначенные для изменения рН крови, могут быть получены с использованием множества физиологически совместимых кислот и буферов. С целью иллюстрации, получали 4 типичных лекарственных препарата (С1-С4: таблица 3) с использованием HCl и NaHCO_3 в качестве типичных кислотного и буферного компонентов (состав крови и лекарственные композиции представлены в таблице 3 ниже). Изначально предусматривается, что они должны иметь значение рН ниже физиологического и также состоять из буферных продуктов. Препарат С1 был разработан для обеспечения небольшого сдвига рН в течение короткого промежутка времени, препарат С2 был разработан для обеспечения небольшого сдвига рН в течение длительного времени, препарат С3 был разработан для обеспечения большого сдвига рН в течение короткого промежутка времени и препарат С4 был разработан для обеспечения большого сдвига рН в течение длительного времени.

Таблица 3

		HCO_3^- (Бикарбонат) рКа 6,4		рН=рI рН=рКа+log ₁₀ (основание/кислота)				
		вычи слено	опреде лено					
<i>С1: значительны й сдвиг в течение длительного времени</i>								
	Объем (мл)	HCO_3^- конц. (М/л)	Коли честв о HCO_3^- (мм)	рН	рН	HCl конц. (М/л)	Количе ство HCl (мм)	Сдвиг рН крови с С1 на добавл енный грамм бикарб оната
С1: значительны й сдвиг в течение длительного времени	20	0,5000	10	6,75	6,98	0,2233	4,5	
Кровь	5000	0,0250	125	7,41	7,41	0,0024	12,2	
Кровь+С1	5020	0,0269	135	7,31	7,31	0,00332	16,7	
ВIcarb restoring force			10					
Кровь+С1+Б икарбонат	5020	0,0289	145	7,34	7,41	0,00332	17	0,010
<i>С2: значительны й сдвиг в течение</i>				вычи слено	опреде лено			

<i>длительного времени</i>								
	Объем (мл)	НСО ₃ ⁻ конц. (М/л)	НСО ₃ ⁻ количество (мМ)	рН	рН	НСІ конц. (М/л)	НСІ количество (мМ)	сдвиг рН крови с С2 на добавленный грамм бикарбоната
С2: значительный сдвиг в течение длительного времени	20	2,0000	40	7,10	7,24	0,3991	8,0	
Кровь	5000	0,0250	125	7,41	7,41	0,0024	12,2	
Кровь+С2	5020	0,0329	165	7,31	7,31	0,00402	20,2	
Восстанавливающие силы с применением бикарбоната			10					
Кровь+С2+Бикарбонат	5020	0,0349	175	7,34	7,35	0,00402	20	0,004
С3: значительный сдвиг в течение длительного времени				вычислено	определено			сдвиг рН крови с С3 на добавленный грамм бикарбоната
	Объем (мл)	НСО ₃ ⁻ конц. (М/л)	НСО ₃ ⁻ количество (мМ)	рН	рН	НСІ конц. (М/л)	НСІ количество (мМ)	
С3: значительный сдвиг в течение длительного времени	20	0,5000	10	5,66	5,75	2,7477	55,0	
Кровь	5000	0,0250	125	7,41	7,41	0,0024	12,2	
Кровь+С3	5020	0,0269	135	6,70	6,70	0,01338	67,2	
Восстанавливающие силы с применением бикарбоната			30					
Кровь+С3+Бикарбонат	5020	0,0329	165	6,79	6,95	0,01338	67	0,008
С4: значительный сдвиг в течение длительного времени				вычислено	определено			

	Объем (мл)	HCO_3^- конц. (М/л)	HCO_3^- количество (мм)	pH	pH	HCl конц. (М/л)	HCl количество (мм)	сдвиг pH крови с С4 на добавленный грамм бикарбоната
С4: значительный сдвиг в течение длительного времени	20	2,0000	40	6,15	6,11	3,5566	71,1	
Кровь	5000	0,0250	125	7,41	7,41	0,0024	12,2	
Кровь+С4	5020	0,0329	165	6,68	6,70	0,01660	83,3	
Восстанавливающие силы с применением бикарбоната			50					
Кровь+С4+Бикарбонат	5020	0,0428	215	6,81	6,92	0,01660	83	0,004

Сначала получали композиции С1, С2, С3 и С4, а также суррогат крови, и измеряли pH. Также значение pH вычисляли по уравнению Хендерсона-Хассельбаха. Далее композиции С1, С2, С3 и С4 добавляли в суррогатную кровь. Кроме того, значение pH вычисляли и измеряли. После введения в кровоток каждый из приведенных в качестве примера терапевтических растворов сдвигает pH кровотока от физиологических нормальных значений (например, 7,41 pH) в сторону пониженного pH (например, 7,31-6,70 pH). Это демонстрируется добавлением С1 (или 2, 3, 4) к раствору суррата крови, как показано в таблице 3. В этом случае терапевтические композиции с самым низким pH и/или большей буферной фракцией способны обеспечить значительный сдвиг pH крови.

Чтобы продемонстрировать способность крови с терапевтически измененным pH противостоять возврату к физиологическим значениям, в каждый из терапевтически измененных растворов крови добавляли фиксированное количество бикарбоната. Это было сделано с целью имитации эффектов восстановления pH, например стимуляция дополнительных буферных источников, CO_2 дыхание и почечная активность для удаления H^+ и метаболический цикл HCO_3^- . Такие восстанавливающие силы моделировали путем введения фиксированного распределения HCO_3^- в терапевтически измененном растворе суррата крови. В отношении данного количества добавляемого бикарбоната, может быть продемонстрирована различная устойчивость композиций С1-С4 противодействовать восстановлению pH крови. Как показано в таблице 3, устойчивость к восстановлению может выражаться через соотношение дельта pH/грамм HCO_3^- , где более низкое значение подразумевает большую способность противодействовать силам восстановления pH. В этом примере композиции с большей буферной емкостью (С2 или С4) в большей степени противодействуют восстановлению в сторону физиологического состояния на один грамм добавляемого pH восстанавливающего бикарбоната.

Чтобы продемонстрировать способность солей кальция легче растворяться в растворах с более низким рН, как, например, в случае кальцифицированных бляшек в кровотоке со смещенным рН, соли кальция погружали в суррогатный раствор с терапевтически смещенным рН, и взвешивали в сухом состоянии после выбранных интервалов времени погружения.

С этой целью суррогат крови сначала подвергали воздействию большого количества соли кальция в течение длительного периода времени при рН 7,41 для установления равновесия соли при исходном рН. Затем оставшиеся твердые соли кальция удаляли, оставляя раствор суррогата крови, который был почти насыщен солью кальция при рН 7,41. Потом к суррогату крови, насыщенному кальцием, для снижения рН добавляли препараты С1 (или 2, 3, 4). Затем 2 г гранул солей кальция погружали в терапевтически рН-смещенный раствор и взвешивали в сухом состоянии через определенные промежутки времени для определения скорости потери массы (таблица 4). Поскольку площадь поверхности и форма минерала кальция были едиными для всех исследований, исследование показывает, что растворы с более низким рН способствуют более высокой скорости растворения, чем растворы с более высоким рН (~0,043-0,044 г/мин для рН 7,31 относительно 0,054-0,059 г/мин для рН=6,7)).

Таблица 4.

С1 Кровоток рН 7,31		
Время минуты	Ca ²⁺ масса (г)	Скорость растворения (г/мин)
10	1,9667	
20	1,5257	0,044
С2 Кровоток рН 7,31		
Время минуты	Ca ²⁺ масса (г)	Скорость растворения (г/мин)
10	1,9578	
20	1,5267	0,043
С3 Кровоток рН 6,7		
Время минуты	Ca ²⁺ масса (г)	Скорость растворения (г/мин)
10	1,9887	
20	1,4517	0,054
С4 Кровоток рН 6,7		
Время минуты	Ca ²⁺ масса (г)	Скорость растворения (г/мин)
10	1,978	
20	1,3901	0,059

Для специалиста в данной области техники будет очевидно, что в отношении композиции по настоящему изобретению могут быть осуществлены различные комбинации и/или модификации и варианты в зависимости от и в соответствии с

терапевтическими потребностями пациента. Кроме того, признаки, проиллюстрированные или описанные как часть одного варианта осуществления, могут использоваться в другом варианте осуществления для получения еще одного дополнительного варианта осуществления.

Пример 2

Исследования осуществляли путем введения терапевтической композиции трем лошадям. Для исследования подготавливали следующие материалы:

1. Субъект 1 - самка лошади, 34 года, порода Welsh Cross, 739 фунтов (335 кг), с преддиабетом в анамнезе, ламинит с болезнью Кушинга и проявление болезни Лайма.

2. Субъект 2 - кастрированный самец лошади (мерин), 13 лет, Welsh Cross, 724 фунта (328 кг), ламинит с болезнью Кушинга в анамнезе и проявление болезни Лайма.

3. Субъект 3 - самка лошади, 12 лет, порода Welsh Cross, 652 фунта (296 кг), проявление болезни Лайма в анамнезе.

4. Каждое лечение включало введение внутривенного буферного раствора:

а. 100 мл раствора A-Vial AS* Solution (содержащего аскорбиновую кислоту, соляную кислоту и водный растворитель, содержащий хлорид натрия и воду), или

100 мл раствора A-Vial ASVM** Solution (содержащего аскорбиновую кислоту, дегидроаскорбиновую кислоту, соляную кислоту, тиамин HCl, сульфат магния, цианокобаламин кристаллический, ниацинамид, пироксидин HCl, рибофлавин-5'-фосфат и кальция D-пантотенат и водный растворитель, содержащий хлорид натрия и воду).

б. 100 мл раствора B-Vial Bicarbonate Solution (содержащего бикарбонат натрия и водный растворитель, содержащий хлорид натрия и воду).

с. 1000 мл физиологического раствора в готовом к применению пакете для внутривенного введения или 2000 мл физиологического раствора в готовом к применению пакете для внутривенного введения.

* AS - степень чистоты предоставляемой композиции для сдвига кислотного состояния

** ASVM - степень чистоты предоставляемой композиции для сдвига кислотного состояния, дополнительно содержащей отобранные витамины и минералы

Способы:

Дозы терапевтической композиции распределялись следующим образом:

Таблица 5. Дозирование субъекта 1

	ДОЗА 1 ДЕНЬ 1	ДОЗА 2 ДЕНЬ 2	ДОЗА 3 ДЕНЬ 3	ДОЗА 4 ДЕНЬ 6	ДОЗА 5 ДЕНЬ 8
100 мл A-Vial AS					
100 мл A-Vial ASVM	X	X	X	X	X
100 мл B-Vial Bicarb	X	X	X	X	X
1000 мл солевого раствора	X	X	X	X	X

2000 мл солевого раствора					
---------------------------	--	--	--	--	--

Таблица 6 Дозирование субъекта 2

	ДОЗА 1 ДЕНЬ 1	ДОЗА 2 ДЕНЬ 2	ДОЗА 3 ДЕНЬ 3	ДОЗА 4 ДЕНЬ 6	ДОЗА 5 ДЕНЬ 8
100 мл A-Vial AS	X				
100 мл A-Vial ASVM		X	X	X	X
100 мл B-Vial Bicarb	X	X	X	X	X
1000 мл солевого раствора		X	X	X	X
2000 мл солевого раствора	X				

Таблица 7. Дозирование субъекта 3

	ДОЗА 1 ДЕНЬ 1	ДОЗА 2 ДЕНЬ 2	ДОЗА 3 ДЕНЬ 3	ДОЗА 4 ДЕНЬ 6	ДОЗА 5 ДЕНЬ 8
100 мл A-Vial AS					X
100 мл A-Vial ASVM	X	X	X	X	
100 мл B-Vial Bicarb	X	X	X	X	X
1000 мл солевого раствора	X	X	X	X	X
2000 мл солевого раствора					

Дозирование осуществляли следующим образом:

Продукты Vial охлаждали при 40°F (4,4°C) перед использованием, при этом продукты B Vial хранили при 70°F (21°C). В пакет для внутривенных вливаний с солевым раствором добавляли 100 мл продукта A Vial, и затем в пакет для внутривенных вливаний добавляли 100 мл продукта B-Vial. Пакет для внутривенных вливаний подвешивали на высоту на 18 дюймов (46 см) выше точки вливания. Катетер вводили в яремную вену субъекта. Образцы венозной крови перед лечением отбирали у пациента для IDEXX анализа (гематология, химия, эндокринология и серология) и анализа газов крови (содержание кислоты/основания, оксиметрия, электролиты, метаболиты) (T = -5 мин). Через пять минут (T=0 мин) пакет для внутривенного вливания присоединяли к катетеру, и капельницу открывали для начала вливания. Через сорок пять минут (T=45 минут) скорость падения капель доводили до значения полной инфузии. Образцы венозной крови отбирали у субъекта во время лечения, через 15 минут (T=15 минут) и через 30 минут (T=30 минут) после начала лечения. Образцы венозной крови после обработки отбирали через 60 минут (T=60 минут) и через 120 минут (T=120 минут) после начала лечения.

Образец после обработки подвергали анализу газов крови (содержание кислоты/основания, оксиметрия, электролиты и метаболиты).

* Примечание: Образцы венозной крови субъекта 1 “до лечения” для анализа IDEXX (гематология, химия, эндокринология и серология) были ошибочно отобраны через 60 минут после начала лечения. Результаты, вероятно, отражают изменения объема плазмы после введения дозы, поскольку большие изменения наблюдали для маркеров, основывающихся на концентрации (например, относительное содержание эритроцитов, гематокрит).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты, Раздел 1: изменение кислотно-щелочного баланса и газа в крови:

Наблюдаемый ответ у субъекта 2 на дозу 1 AS и дозы 4 ASVM и 5: измерение pH, HCO_3^- и оксиметрию в крови осуществляли с интервалами 5 минут перед началом введения дозы (T = -5), через 20 минут после начала введения дозы (T=20) и через 5 минут после завершения введения дозы (введение дозы завершено в T=45, измерение в T=50), как показано в **таблице 8**.

Таблица 8. Ответ на дозу 1 AS, дозу 4 ASVM, дозу 5 ASVM у субъекта 2

		AS			ASVM			ASVM		
		День 1 Доза 1			День 6 Доза 4			День 8 Доза 5		
Время	мин	-5	20	50	-5	20	50	-5	20	50
pH	-	7,392	7,437	7,431	7,350	7,416	7,394	7,453	7,426	7,417
sHCO_3^-	ммоль/л	33,2	31,0	31,0	26,7	26,4	26,6	29,4	27,8	27,3
pCO ₂	мм рт.ст.	54,5	45,9	46,5	57,3	43,2	47,7	44,3	44,5	45,1
pO ₂	мм рт.ст.	30	34	35	24	39	31	37	39	33
sO ₂	%	55	67	69	39	76	59	73	76	66

Субъект 2 - Наблюдаемый ответ на дозу 1 AS:

Как показано на **фигуре 6**, значение pH венозной крови возрастало с пограничного значения начала ацидоза 7,392 до щелочного в момент T=20, а затем снижалось до кислотного в момент T=50. Хотя раствор AS должен сдвигать pH кровотока в сторону кислотных значений, этого не наблюдали, вероятно, потому, что наблюдение в момент T=20 осуществлялось после того, как процессы почечной компенсации уже начали регулировать кислотно-щелочной баланс. В то же время впервые определили, что венозный уровень HCO_3^- имеет высокое значение, 33,2 ммоль/л, что согласуется с болезнью Кушинга. В процессе лечения, в другие моменты времени, значения снижались до 31 ммоль/л, что согласуется с поступлением во внутриклеточное пространство или почечной экстракцией. Как показано на **фигуре 7**, в течение этого времени наблюдалось повышение венозных уровней sO₂ и pO₂, начиная с низких начальных уровней 55% sO₂ и

30 мм рт. ст. pO_2 , что согласуется с повышенным содержанием кислорода в тканях. Было обнаружено, что pCO_2 снижается, что согласуется со снижением метаболизма, увеличением объема плазмы или снижением сродства гемоглобина к CO_2 , с повышенным сродством к O_2 .

Субъект 2 - Наблюдаемый ответ на дозу 4 ASVM:

Как показано на **фигуре 8**, в ответе, который был аналогичен дозе 1 с использованием AS, наблюдалось, что значение венозного pH повышалось в сторону щелочных значений в момент $T=20$, а затем снижалось до кислотного в момент $T=50$. В то же время, в момент $T = -5$ наблюдали уровень венозного HCO_3^- , составляющий 26,7 ммоль/л, соответствующий устранению болезни Кушинга, причем уровень практически не изменялся в течение всего периода наблюдения. Как показано на **фигуре 9**, наблюдался повторный рост венозного sO_2 и pO_2 во время приема лекарственного средства при одновременном снижении pCO_2 .

Субъект 2 - Наблюдаемый ответ на дозу 5 ASVM:

Как показано на **фигуре 10**, доза 5 вызывала ответ, отличный от ответа, вызываемого дозами 1 и 4, при котором наблюдалось снижение уровня венозного pH в сторону кислых значений за все время наблюдений. Это может быть связано с более щелочным начальным сдвигом pH кровотока. В то же время, в момент наблюдения $T = -5$ уровень венозного HCO_3^- составлял 29,4 ммоль/л, что снова соответствовало нормализации болезни Кушинга. Вместо того, чтобы повышаться или оставаться неизменным, уровень HCO_3^- в кровотоке снижался в течение всего периода наблюдения, что согласуется с поступлением во внутриклеточное пространство. Как показано на **фигуре 11**, было обнаружено, что венозные sO_2 и pO_2 имеют более высокие начальные уровни, 73% sO_2 и 37 мм рт.ст. pO_2 , что соответствует более длительному восстановлению улучшенного обеспечения тканей кислородом. Повторно наблюдалось дальнейшее повышение уровней sO_2 и pO_2 во время введения лекарственного средства. Уровень pCO_2 практически не изменился. Разница в характере изменения при дозе 5, в сравнении с дозами 1 и 4, согласуется с достижением улучшенного гомеостаза в отношении содержания кислоты/основания.

Наблюдаемый ответ у субъекта 3 на дозы ASVM 1 и 4 и дозу AS 5: измерение pH, HCO_3^- и оксиметрию в крови осуществляли с интервалами 5 минут перед началом введения дозы ($T = -5$), через 20 минут после начала введения дозы ($T=20$) и через 5 минут после завершения введения дозы (введение дозы завершено в $T=45$, измерение в $T=50$), как показано в **таблице 5**.

Наблюдаемый ответ у субъекта 3 на дозы ASVM 1 и 4 и дозу AS 5:

Измерение pH, HCO_3^- и оксиметрию в крови осуществляли с интервалами 5 минут перед началом введения дозы ($T = -5$), через 20 минут после начала введения дозы ($T=20$) и через 5 минут после завершения введения дозы (введение дозы завершено в момент $T=45$, измерение в момент $T=50$), как показано в **таблице 9**.

Таблица 9: Ответ на дозы ASVM 1 и 4 и дозу AS 5 у субъекта 3

		ASVM			ASVM			AS		
		День 1 Доза 1			День 6 Доза 4			День 8 Доза 5		
Время	мин	-5	20	50	-5	20	50	-5	20	50
pH	-	7,455	*	*	7,437	7,392	7,428	7,423	7,412	7,375
сНСО ₃ ⁻	ммоль/л	32,5	*	*	27,1	27,3	27,7	26,2	26,0	25,5
pCO ₂	мм рт.ст.	46,2	*	*	42,6	49,9	45,0	42,4	43,6	49,9
pO ₂	мм рт.ст.	29	*	*	32	29	34	34	31	20
sO ₂	%	57	*	*	67	57	69	70	64	34

* Образец не доступен

Субъект 3 - Наблюдаемый ответ на дозу 1, 4 ASVM:

Не представлен, в существенной степени аналогичен ответу у субъекта 2.

Субъект 3 - Наблюдаемый ответ на дозу 5 AS:

Как показано на **фигуре 12**, доза 5 вызвала ответ, аналогичный дозе 5 у субъекта 2, при котором наблюдалось снижение венозного уровня pH в сторону кислых значений за все время наблюдений. В то же время, венозный HCO₃⁻ наблюдался в момент T = -5 и составлял 27,7 ммоль/л, что снова соответствовало нормализации болезни Кушинга. Вместо того, чтобы повышаться или оставаться неизменным, HCO₃⁻ в кровотоке снижался в течение всего периода наблюдения, что согласуется с поступлением во внутриклеточное пространство. Как показано на **фигуре 13**, было обнаружено, что венозные sO₂ и pO₂ имеют относительно высокие начальные уровни, 70% sO₂ и 34 мм рт.ст. pO₂, что согласуется со смещением в сторону улучшенного обеспечения тканей кислородом по сравнению с уровнями до обработки. В отличие от ответа у субъекта 2 на дозу 5 с использованием продукта AS, уровни sO₂ и pO₂ реагировали на вливание продукта AS, снижаясь во время приема лекарственного средства, что является стимулом, который, как полагают, обладает потенциалом стимулировать высвобождение ЭПО из печени, способствуя пополнению запасов эритроцитов. Эта разница в ответе могла быть вызвана различиями состава между формами AS и ASVM. За это время уровень pCO₂ вырос соответствующим образом.

Субъект 1, Данные дозы 1, 4, 5 ASVM (приведены для полноты информации, аналогичны субъекту 2 и субъекту 3): измерение pH, HCO₃⁻ и оксиметрию в крови осуществляли с интервалами 5 минут перед началом введения дозы (T = -5), через 20 минут после начала введения дозы (T=20) и через 5 минут после завершения введения дозы (введение дозы завершено в момент T=45, измерение в момент T=50), как показано в **таблице 10**.

Таблица 10: Ответ на дозу 1, 4, 5 ASVM у субъекта 1

		ASVM	ASVM	ASVM
		День 1 Доза 1	День 6 Доза 4	День 8 Доза 5

Время	мин	-5	20	50	-5	20	50	-5	20	50
pH	-	7,44 4	*	*	7,426	7,435	7,448	7,429	7,447	7,431
cHCO ₃ -	ммоль/ л	34,1	*	*	30,1	31,1	31,3	30,1	29,9	29,6
pCO ₂	мм рт.ст.	49,7	*	*	50,8	50,5	48,5	49,6	45,8	47,7
pO ₂	мм рт.ст.	30	*	*	24	29	35	36	37	36
sO ₂	%	59	*	*	48	59	71	73	76	73

Результаты, Раздел 2: Изменения уровней электролитов, Hb, Glu и Lac:

Наблюдаемый ответ на дозу 1 AS и дозы 4 и 5 ASVM у субъекта 2: Измерение уровней электролитов, гемоглобина (Hb), глюкозы (Glu) и лактата (Lac) в крови осуществляли с интервалами 5 минут перед началом введения дозы (T = -5), через 20 минут после начала введения дозы (T=20) и через 5 минут после завершения введения дозы (введение дозы завершено в момент T=45, измерение в момент T=50), как показано в таблице 7.

Таблица 7: Ответ на дозы 4,5 ASVM у субъекта 2

Время	мин	ASVM День 6 Доза 4			ASVM День 8 Доза 5		
		-5	20	50	-5	20	50
cK ⁺	ммоль/л	4,6	4,2	2,9	4,4	4,0	3,7
cNa ⁺	ммоль/л	140,0	138,0	144,0	137,0	137,0	138,0
cCa ²⁺	ммоль/л	1,7	1,7	1,6	1,7	1,6	1,6
cCl ⁻	ммоль/л	103,0	103,0	105,0	100,0	101,0	101,0
ctHb	г/дл	14,8	11,9	13,2	13,2	11,2	11,0
cGlu	мг/дл	105,0	115,0	99,0	91,0	83,0	89,0
cLac	ммоль/л	1,3	0,7	0,3	0,4	0,5	0,5

Наблюдаемое изменение уровня Hb у субъект 2 в ответ на дозы 4 и 5 ASVM и заключение об изменениях объема плазмы: В течение периода наблюдения, уровень Hb снижался от своего начального значения, иногда показывая признаки “отскока” в течение периода наблюдения. Это явление не может быть истолковано как гемолиз, поскольку возникновение “отскока” в этих временных рамках было бы невозможным. Изменение концентрации Hb согласуется с изменением объема крови, вероятно, вследствие изменения объема плазмы. Такой обмен необходим при осуществлении стимулирования, подобного физической нагрузке, для поддержания сосудистого давления в условиях вазодилатации, когда объем сосудов увеличивается.

Наблюдаемое изменение уровня глюкозы в ответ на дозы 4 и 5 ASVM у субъекта 2: В течение периода наблюдения, уровень глюкозы отклонялся (вверх и вниз) относительно своего начального значения, в то же время показывая признаки “отскока” в

течение периода наблюдения. Хотя снижение может быть связано с увеличением объема крови, повышение концентрации глюкозы не может возникать. Наблюдаемое повышение уровня глюкозы согласуется с отклонением обмена глюкозы, которое происходит во время физической нагрузки.

Наблюдаемое изменение уровня лактата в ответ на дозы 4 и 5 ASVM у субъекта 2: В течение периода наблюдения, наблюдалось низкое отображаемое значение уровня лактата, которое дополнительно уменьшалось в дозе 4 и слегка повышалось в дозе 5. Это согласуется с устойчивым снижением лактатной нагрузки посредством последовательно вводимых доз, поскольку улучшенная перфузия усиливает аэробный метаболизм, чтобы устранить проблему лактата. Повышенный уровень лактата наблюдался в дозе 5, несмотря на предполагаемое разбавление объема плазмы. Это согласуется с поступлением HCO_3^- в мышцы для высвобождения накопленного лактата.

Наблюдаемое изменение уровня электролитов в ответ на дозы 4 и 5 ASVM у субъекта 2: В течение периода наблюдения наблюдался электролитный обмен. Наблюдалось снижение содержания калия и натрия во время лечения, что можно объяснить увеличением объема плазмы. Это согласуется с потоком H^+ в клетку с повышением хемиосмотического градиента для улучшения выхода АТФ и усиления действие Na/K АТФазы для транспорта K^+ в клетку. В то же время наблюдалось снижение уровня кальция в крови. H^+/Na^+ обмен и K^+/Na^+ обмен будут способствовать повышению Na^+ в кровотоке, способствуя обмену Ca^{2+} в крови посредством $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^+$ -обменника. Также в течение периода наблюдения наблюдались повышения уровня Cl^- в кровотоке.

Результаты, Раздел 4: Гематологические, Биохимические, Эндокринологические и Серологические исследования:

Наблюдаемый ответ у 3 лошадей между 1-м и 8-м днем, охватывающий 4 дозы: Гематологические, биохимические, эндокринологические и серологические исследования осуществляли в день 1 перед введением дозы 1, и в день 8 перед введением дозы 5, таким образом, охватывая 4 дозы ASVM или в некоторых случаях дозы AS. Следующие эффекты могут быть определены данными, представленными в **таблице 8**.

У всех субъектов наблюдалось снижение количества белых кровяных телец (WBC) и нейтрофилов, что соответствовало ослаблению воспалительного ответа.

У всех субъектов наблюдалось увеличение количества тромбоцитов и фибриногена, что соответствовало контролю над каскадом коагуляции и уменьшению расхода продуктов коагуляции. Это также согласуется с повышенной продукцией тромбоцитов в костном мозге при нормализации тромбоцитопении и увеличенным поступлением фибриногена путем усиления функции печени.

У всех субъектов наблюдалось повышение уровня креатинина, что согласуется с увеличением мышечной массы и улучшением способности накапливать АТФ в мышцах в виде фосфокреатина.

У всех субъектов наблюдалось снижение соотношения концентрации азота мочевины в крови и креатинина, что соответствовало увеличению потока через почки.

У всех субъектов было обнаружено снижение уровней Ca^{2+} и K^+ , что согласуется с внутриклеточным захватом K^+ посредством Na^+/K^+ АТФазы и почечной экстракцией Ca^{2+} с целью снижения поступления в кровоток. Снижение Ca^{2+} и повышение K^+ может привести к снижению зависимости хемиосмотического градиента от Ca^{2+} с восстановлением функции транспорта электронов в цепи, уменьшением соответствующей АФК, что согласуется с транспортом электронов в цепи, и увеличению скорости базального метаболизма. Снижение внутриклеточного кальция, помимо снижения АФК и щелочных условий и повышенного уровня Mg^{2+} , может также иметь потенциал для улучшения функции пероксисом с восстановлением сокращения длинноцепочечных жирных кислот для метаболического использования, увеличением способности восстанавливать миелин для улучшения нервной функции и улучшения обеспечения каталазы из пероксисомы. Кроме того, при более низком уровне Ca^{2+} может восстанавливаться функция eNOS путем уменьшения связанного с кавеолой кавеолина с обеспечением перемещения эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) из аппарата Гольджи обратно в мембранные кавеолы. Более низкий внутриклеточный кальций может также сигнализировать о большем представлении пренотипа M2 в частности для макрофагов, микроглии и остеобластов. Повышенное содержание K^+ может улучшить мышечную функцию и нервную трансмиссию, уменьшить судороги мышц и обеспечить другие эффекты.

У всех субъектов наблюдалось снижение уровня креатинкиназы, что согласуется с потенциальным увеличением потребления креатинкиназы при ферментативной активности для облегчения накопления АТФ с креатином в виде фосфокреатина с увеличением накопления энергии в мышцах. С другой стороны, снижение уровня в плазме крови может указывать на снижение существующей скорости повреждения тканей, таких как инфаркт миокарда (сердечный приступ), рабдомиолиз (тяжелое разрушение мышечной ткани), мышечная дистрофия, аутоиммунные миозиты и острое повреждение почек, с возможностью минимизировать попадание содержимого поврежденной ткани в кровоток.

У всех субъектов наблюдалось повышение общего Т4, что может указывать на улучшение функции щитовидной железы с выработкой большего количества тироксина. Это, помимо прочего, связано с увеличением синтеза Na^+/K^+ АТФаз, абсорбцией глюкозы, гликогенолизом, глюконеогенезом, липолизом, синтезом белка, чистым катаболическим распадом, бета-1-рецепторами сердца для усиления контроля симпатической нервной системы и уровнем базального метаболизма.

У всех субъектов наблюдалось снижение уровня лошадиного эндогенного АКТГ, что согласуется со снижением уровня кортизола с обеспечением успокаивающего и противотревожного эффекта. А также согласуется с содействием устранению болезни Кушинга.

Показано, что относительная презентация антител, вырабатываемых при болезни Лайма, снижается, на что указывает меньший делитель. Это согласуется с устранением болезни Лайма и развитием иммунной системы с ослаблением воспалительного ответа.

Наблюдается увеличение презентации белков при болезни Лайма, что соответствует усилению действия плазмينا во время фаз щелочного “отскока”, что может уменьшить фибриновый слой, связанный с боррелией, с возможностью воздействовать на его поверхностные белки.

Таблица 8: Гематологические, биохимические, эндокринологические и серологические исследования, проводимые в течение 7 дней с применением 4 доз.

Пациент	Прим.	Субъект 1		Субъект 2		Субъект 3		Референтные значения
		14 нояб.	21 нояб.	14 нояб.	21 нояб.	14 нояб.	21 нояб.	
Анализ		14 нояб.	21 нояб.	14 нояб.	21 нояб.	14 нояб.	21 нояб.	
ГЕМАТОЛОГИЯ		До введения препарата	После введения препарата	До введения препарата	После введения препарата	До введения препарата	После введения препарата	
Лейкоциты		6,1	4,4	7,8	7,2	8,9	9,0	4,3-11,4 тыс./мкл
Нейтрофилы		3,251	2,275	3,962	3,168	3,382	4,329	2,46-7,23 тыс./мкл
Тромбоциты		106	141	129	192	148*	198	70-250 тыс./мкл
Фибриноген		116	127	129	168	131	147	135-249 мг/дл
БИОХИМИЯ								
Креатинин		0,7	0,9	1,2	1,4	1,2	1,4	0,8-1,8 мг/дл
Соотношение азота мочевины и креатинина в крови		30,0	23,3	10,8	10,0	11,7	7,9	

Кальций		13,0	11,6	12,4	11,6	12,2	11,6	10,2-12,8 мг/дл
Натрий		136	136	136	137	136	137	132-141 ммоль/л
Калий		4,8	4,1	5,2	3,7	5,4	3,9	2,5-5,2 ммоль/л
Креатинки наза		334	221	271	210	349	259	130-497 ед./л
ЭНДОКРИНОЛОГИЯ								
Общий Т4		1,5	1,8	2,5	3	1,7	2,6	1-3,8 мкг/дл
Лошадины й эндогенны й АКТГ	а3	26	24	19	18	26	16	9-35 пг/мл
СЕРОЛОГИЯ								
Антитела на болезнь Лайма в соответств ии с косвенной иммунофл юоресценц ией	а4	полож ит. @ 1:3200	поло жит. @ 1:800	полож ит. @ 1:800	полож ит. @ 1:200	полож ит. @ 1:800	полож ит. @ 1:200	
Поверхнос тный белок боррелий OspA (болезнь Лайма)		123 отриц.	129 отриц.	197 отриц.	242 отриц.	225 отриц.	201 отриц.	
Поверхнос тный белок боррелий		73 отриц.	77 отриц.	238 отриц.	272 отриц.	79 отриц.	69 отриц.	

OspC (болезнь Лайма)								
Поверхностный белок боррелий OspF (болезнь Лайма)	b2	3000 положит.	3936 положит.	318 отриц.	390 отриц.	464 отриц.	498 отриц.	
Антитела к Ehrlichia canis	c2	отриц.	положит. @ 1:100	отриц.	отриц.	отриц.	отриц.	
Примечания								
<p>a3 - Сообщалось о значительных ассоциированных с сезоном колебаниях концентрации эндогенного АКТГ. Эндогенный АКТГ, измеренный между ноябрем и июлем, >35 пг/мл, соответствует болезни Кушинга у лошадей (PPID). Случаи с ранней PPID могут не показать значительного повышения концентрации АКТГ в состоянии покоя в течение этих месяцев. Рекомендуется проведение повторного исследования уровней АКТГ в состоянии покоя в течение августа и октября, когда чувствительность теста самая высокая, или ТРГ-стимулирующего теста (с декабря по июнь). В период с августа по октябрь эндогенная концентрация АКТГ, составляющая 100 пг/мл, соответствует болезни Кушинга у лошадей.</p>								
<p>a4 - Интерпретация: если ваш результат отрицательный, интерпретация “Антитело отсутствует @ 1:100”; положительный @ (титр), интерпретация “Антитело присутствует @ (титр).</p>								
<p>b2 - Лаборатория Cornell больше не предлагает Вестерн-блоттинг для определения болезни Лайма. Предлагается анализ Lyme Equine Multiplex.</p>								
<p>Мультиплексный анализ болезни Лайма у лошадей: мультиплексный анализ на болезнь Лайма определяет антитела к трем антигенам, называемым поверхностными белками (Osp), Borrelia burgdorferi, которые, как было показано, коррелируют с вакцинными антителами, или острыми и хроническими стадиями болезни Лайма.</p>								
<p>Отрицательный: отрицательные значения для антител ко всем трем антигенам Osp позволяют спрогнозировать отсутствие заражения лошади. Если только одно или два</p>								

значения находятся в отрицательном диапазоне, см. интерпретацию для двойственных или положительных значений для соответствующего антигена Osp.

Двойственный: допускающее двойственное толкование значения могут указывать на очень раннюю инфекцию или могут быть вызваны неспецифическими сывороточными реакциями. Если отсутствуют положительные значения для любого из трех антигенов Osp, лошадь должна повторно подвергнута исследованию через 2-3 недели, чтобы подтвердить или исключить раннее заражение. Если одно или два значения находятся в положительном диапазоне, см. интерпретацию положительных значений для этого соответствующего антигена Osp.

Положительный/OspA (>2000): положительные значения антител к OspA обычно наблюдаются у вакцинированных животных. Однако у лошадей уровень антител к OspA также повышаются во время инфекции. Таким образом, интерпретация результатов в отношении антител к OspA является более сложной у лошадей. Если результаты анализа на антитела к OspC и/или OspF являются положительными, помимо OspA, лошадь должна считаться инфицированной *B. burgdorferi*.

Положительный/OspC (>1000): положительные значения только для антител к OspC характерны для раннего заражения. Уровень антител к OspA также может быть повышен во время ранней инфекции.

Положительный/OspF (>1250): положительные значения для антител к OspF являются только прогнозирующими для стадий хронической инфекции. Положительные значения для антител к OspC и OspF в одном и том же образце являются индикаторами инфекции, которая произошла несколько недель назад, и она приближается к хронической стадии. Реферальный тест проводился в Корнельском университете.

c2 - Интерпретация: Если вашим результат является: Интерпретация: ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ Антитела отсутствуют @ 1:25; ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ @ (титр) Антитела присутствуют @ (титр). Положительные образцы исследуются в дополнительных разведениях до 1:3200. Титры выше 1:3200 обычно имеют ограниченную клиническую ценность. Если требуется получить конечную точку титрования, необходима дополнительная оплата. Положительный титр указывает на воздействие *E.canis* или аналогичного антигена, но не подтверждает присутствие заболевания. Для выявления отклонений, указывающих на инфекцию, рекомендуется провести общий анализ крови. Если требуется подтверждение инфекции, может быть использован ПЦР-тест для выявления *Ehrlichia*, код 2634, в частности у клинически больных животных.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Стабильная терапевтическая композиция, полученная для внутривенного введения субъекту, включающая внутривенный буферный раствор, включающий, по меньшей мере, одну кислоту фармацевтической степени чистоты и, по меньшей мере, одно рН-буферное средство фармацевтической степени чистоты в стерильном водном растворе,

где концентрация кислоты фармацевтической степени чистоты и рН-буферного средства фармацевтической степени чистоты в буферном растворе является достаточной для обеспечения общего содержания титруемой кислоты, составляющего от 60 ммоль/л до 3000 ммоль/л, при введении субъекту, и

где выбор кислоты фармацевтической степени чистоты и рН-буферного средства фармацевтической степени чистоты является эффективным для обеспечения рН буферного раствора в диапазоне от 4 до 7,7.

2. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что кислота фармацевтической степени чистоты представляет собой соляную кислоту, аскорбиновую кислоту, уксусную кислоту (другие физиологически приемлемые кислоты) или их сочетание.

3. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что, по меньшей мере, одно рН-буферное средство представляет собой бикарбонат натрия, фосфатный буфер, гидроксид натрия, органическую кислоту, органический амин, аммиак, цитратный буфер, синтетический буфер, обеспечивающий определенные щелочные условия (например, трис-гидроксиметиламинометан) (другие физиологически приемлемые буферы) или их сочетание.

4. Композиция по п.1, дополнительно включающая один или несколько ингредиентов, выбранных из группы, состоящей из витаминов, солей, кислот, аминокислот или их солей и стабилизированных окислительных компонентов.

5. Композиция по п.4, дополнительно включающая аскорбиновую кислоту.

6. Композиция по п.4, дополнительно включающая дегидроаскорбиновую кислоту.

7. Композиция по п.4, дополнительно включающая другие признанные антиоксидантные защитные соединения, включая неферментативные соединения, такие как токоферол (αТСП), кофермент Q10 (Q), цитохром *c* (C) и глутатион (GSH), а также ферментативные компоненты, включая супероксиддисмутазу марганца (MnSOD) каталазу (Cat), глутатионпероксидазу (GPX), фосфолипидгидропероксидглутатионпероксидазу (PGPX), глутатионредуктазу (GR); пероксиредоксины (PRX3/5), глутаредоксин (GRX2), тиоредоксин (TRX2) и тиоредоксинредуктазу (TRXR2).

8. Композиция по п.4, дополнительно включающая одну или несколько из следующих солей: соль натрия, соль магния, соль калия и соль кальция.

9. Композиция по п.4, дополнительно включающая один или несколько из следующих витаминов: витамин B, витамин C и витамин K.

10. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что композиция получена для внутривенной, болюсной, дермальной, пероральной доставки, доставки в ухо, доставки

посредством суппозиторий, буккальной доставки, доставки в глаз или ингаляционной доставки.

11. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что композиция получена в виде жидкости, геля или пасты для местного применения.

12. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что композиция получена для введения в глаз в форме глазных капель.

13. Композиция по п.4, полученная в гипотонической, изотонической или гипертонической форме.

14. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что внутривенное введение представляет собой болюсную доставку.

15. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что композиция является лиофилизированной или замороженной.

16. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что композиция хранится в сосуде, непроницаемом для определенных спектров излучения.

17. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что композиция получена путем объединения компонентов из двух или более сосудов.

18. Стабильная терапевтическая композиция, полученная для внутривенного введения субъекту, содержащая фармацевтической степени чистоты:

900 ± 90 мг L-аскорбиновой кислоты;

63,33 ± 6,33 мг тиамин HCl;

808 ± 80,8 мг сульфата магния;

1,93 ± 0,13 мг цианокобаламина;

119 ± 11,9 мг ниацинамида;

119 ± 11,9 мг пиридоксин HCl;

2,53 ± 0,253 мг рибофлавин-5'-фосфата;

2,93 ± 0,23 мг D-пантотената кальция;

840 ± 84 мг бикарбоната натрия;

4,5 ± 0,45 мМ HCl; и

воду в количестве, достаточном для доведения конечного объема композиции до 20 мл.

19. Композиция по п.18, дополнительно включающая 100 ± 10 мг дегидроаскорбиновой кислоты.

20. Способ лечения или уменьшения интенсивности ацидоза у субъекта, включающий введение субъекту стабильной терапевтической композиции, содержащей внутривенный буферный раствор, содержащий, по меньшей мере, одну кислоту фармацевтической степени чистоты и, по меньшей мере, одно рН-буферное средство фармацевтической степени чистоты в стерильном водном растворе,

причем концентрация кислоты фармацевтической степени чистоты и рН-буферного средства фармацевтической степени чистоты в буферном растворе является достаточной

для обеспечения общего содержания титруемой кислоты, составляющего от 60 ммоль/л до 3000 ммоль/л, при введении субъекту, и

причем выбор кислоты фармацевтической степени чистоты и рН-буферного средства фармацевтической степени чистоты является эффективным для обеспечения рН буферного раствора в диапазоне от 4 до 7,7.

21. Способ лечения или устранения избыточного количества основания у субъекта, включающий введение субъекту стабильной терапевтической композиции, содержащей внутривенный буферный раствор, содержащий, по меньшей мере, одну кислоту фармацевтической степени чистоты и, по меньшей мере, одно рН-буферное средство фармацевтической степени чистоты в стерильном водном растворе,

причем концентрация кислоты фармацевтической степени чистоты и рН-буферного средства фармацевтической степени чистоты в буферном растворе является достаточной для обеспечения общего содержания титруемой кислоты, составляющего от 60 ммоль/л до 3000 ммоль/л, при введении субъекту, и

причем выбор кислоты фармацевтической степени чистоты и рН-буферного средства фармацевтической степени чистоты является эффективным для обеспечения рН буферного раствора, составляющего от 4 до 7,7.

22. Способ повышения содержания кислорода в крови у субъекта, включающий введение субъекту стабильной терапевтической композиции, содержащей внутривенный буферный раствор, содержащий, по меньшей мере, одну кислоту фармацевтической степени чистоты и, по меньшей мере, одно рН-буферное средство фармацевтической степени чистоты в стерильном водный растворе,

причем концентрация кислоты фармацевтической степени чистоты и рН-буферного средства фармацевтической степени чистоты в буферном растворе является достаточной для обеспечения общего содержания титруемой кислоты, составляющего от 60 ммоль/л до 3000 ммоль/л, при введении субъекту, и

причем выбор кислоты фармацевтической степени чистоты и рН-буферного средства фармацевтической степени чистоты является эффективным для обеспечения рН буферного раствора, составляющего от 4 до 7,7.

23. Способ по п.22, отличающийся тем, что способ включает повышение уровня pO_2 в венозной крови у субъекта.

24. Способ лечения или уменьшения интенсивности митохондриального расстройства, метаболического расстройства, состояния, ассоциированного с диабетом или сердечно-сосудистой дисфункцией, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающий введение субъекту стабильной терапевтической композиции, содержащей внутривенный буферный раствор, содержащий, по меньшей мере, одну кислоту фармацевтической степени чистоты и, по меньшей мере, одно рН-буферное средство фармацевтической степени чистоты в стерильном водном растворе,

причем концентрация кислоты фармацевтической степени чистоты и рН-буферного средства фармацевтической степени чистоты в буферном растворе является достаточной

для обеспечения общего содержания титруемой кислоты, составляющего от 60 ммоль/л до 3000 ммоль/л, при введении субъекту, и

причем выбор кислоты фармацевтической степени чистоты и рН-буферного средства фармацевтической степени чистоты является эффективным для обеспечения рН буферного раствора в диапазоне от 4 до 7,7.

25. Способ по п.24, отличающийся тем, что метаболическое нарушение представляет собой диабет, резистентность к инсулину, нарушение толерантности к глюкозе, гипергликемию, гиперинсулинемию, ожирение, гиперлипидемию или гиперлипопротеинемию.

26. Способ по п.24, отличающийся тем, что состояние, ассоциированное с диабетом, представляет собой гипертонию, гиперлипидемию, жировую болезнь печени, нефропатию, невропатию, почечную недостаточность, ретинопатию, диабетическую язву, катаракту, синдромы резистентности к инсулину и кахексию.

27. Способ по п.24, отличающийся тем, что сердечно-сосудистая дисфункция представляет собой ишемическую болезнь сердца, цереброваскулярное заболевание, гипертонию, заболевание периферических артерий, окклюзионную болезнь артерий, стенокардию, ревматическую болезнь сердца, врожденный порок сердца, сердечную слабость, сердечную недостаточность, учащенное сердцебиение, наджелудочковую тахикардию, мерцание предсердий, обморок, головокружение, утомляемость, мигрень, высокий уровень общего холестерина в крови и/или холестерина ЛПНП, низкий уровень холестерина ЛПВП, высокий уровень липопротеинов, инфекции сердца, такие как кардит и эндокардит, диабетическую язву, тромбоз, болезнь Рейно, нервную анорексию, синдром Шарко, гангрену, атеросклероз и заболевания периферических артерий.

28. Способ по п.24, отличающийся тем, что митохондриальное расстройство представляет собой нейродегенеративное расстройство, сердечно-сосудистое заболевание, метаболический синдром, аутоиммунное заболевание, психофизиологические или психические заболевания, нарушение со стороны желудочно-кишечного тракта, утомление, хроническое заболевание опорно-двигательного аппарата или хроническую инфекцию.

29. Способ по п.24, отличающийся тем, что композиция дополнительно содержит дегидроаскорбиновую кислоту.

30. Способ по п.24, дополнительно содержащий один или несколько из следующих источников ионов: источник ионов магния, источник ионов калия и источник ионов кальция.

31. Способ по п.24, дополнительно включающий один или несколько из следующих витаминов: витамин В, витамин С и витамин К.

32. Способ по п.24, дополнительно включающий другие признанные антиоксидантные защитные соединения, включая неферментативные соединения, такие как токоферол (αТСП), кофермент Q10 (Q), цитохром с (С) и глутатион (GSH), и ферментативные компоненты, включая супероксиддисмутазу марганца (MnSOD),

каталазу (Cat), глутатионпероксидазу (GPX), фосфолипидгидропероксид-глутатионпероксидазу (PGPX), глутатионредуктазу (GR); пероксиредоксины (PRX3/5), глутаредоксин (GRX2), тиоредоксин (TRX2) и тиоредоксинредуктазу (TRXR2).

33. Способ по п.24, полученная в гипотонической, изотонической или гипертонической форме.

34. Способ по п.24, отличающийся тем, что композицию вводят внутривенно, в виде болюса, дермалью, перорально, в глаз, посредством суппозиторий, буккально или путем ингаляции.

35. Способ по п.24, отличающийся тем, что указанное введение включает введение указанной композиции путем вливания в течение периода от около 1 минуты до около 1 часа, и указанное вливание повторяют, при необходимости, в течение периода времени, выбранного из диапазона от около 1 дня до около 1 года.

36. Способ модификации метаболизма у субъекта, включающий введение субъекту стабильной терапевтической композиции, содержащей внутривенный буферный раствор, содержащий, по меньшей мере, одну кислоту фармацевтической степени чистоты и, по меньшей мере, одно рН-буферное средство фармацевтической степени чистоты в стерильном водном растворе,

причем концентрация кислоты фармацевтической степени чистоты и рН-буферного средства фармацевтической степени чистоты в буферном растворе является достаточной для обеспечения общего содержания титруемой кислоты, составляющего от 60 ммоль/л до 3000 ммоль/л, при введении субъекту, и

причем выбор кислоты фармацевтической степени чистоты и рН-буферного средства фармацевтической степени чистоты является эффективным для обеспечения рН буферного раствора в диапазоне от 4 до 7,7.

37. Способ лечения расстройства центральной нервной системы у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающий введение субъекту стабильной терапевтической композиции, содержащей внутривенный буферный раствор, содержащий, по меньшей мере, одну кислоту фармацевтической степени чистоты и, по меньшей мере, одно рН-буферное средство фармацевтической степени чистоты в стерильном водном растворе,

причем концентрация кислоты фармацевтической степени чистоты и рН-буферного средства фармацевтической степени чистоты в буферном растворе является достаточной для обеспечения общего содержания титруемой кислоты, составляющего от 60 ммоль/л до 3000 ммоль/л, при введении субъекту, и

причем выбор кислоты фармацевтической степени чистоты и рН-буферного средства фармацевтической степени чистоты является эффективным для обеспечения рН буферного раствора в диапазоне от 4 до 7,7.

38. Способ лечения хронической раны у субъекта, включающий введение субъекту стабильной терапевтической композиции, содержащей внутривенный буферный раствор, содержащий, по меньшей мере, одну кислоту фармацевтической степени чистоты и, по

меньшей мере, одно рН-буферное средство фармацевтической степени чистоты в стерильном водном растворе,

причем концентрация кислоты фармацевтической степени чистоты и рН-буферного средства фармацевтической степени чистоты в буферном растворе является достаточной для обеспечения общего содержания титруемой кислоты, составляющего от 60 ммоль/л до 3000 ммоль/л, при введении субъекту, и

причем выбор кислоты фармацевтической степени чистоты и рН-буферного средства фармацевтической степени чистоты является эффективным для обеспечения рН буферного раствора в диапазоне от 4 до 7,7.

39. Способ повышения умственной или физической работоспособности субъекта, включающий введение субъекту стабильной терапевтической композиции, содержащей внутривенный буферный раствор, содержащий, по меньшей мере, одну кислоту фармацевтической степени чистоты и, по меньшей мере, одно рН-буферное средство фармацевтической степени чистоты в стерильном водном растворе,

причем концентрация кислоты фармацевтической степени чистоты и рН-буферного средства фармацевтической степени чистоты в буферном растворе является достаточной для обеспечения общего содержания титруемой кислоты, составляющего от 60 ммоль/л до 3000 ммоль/л, при введении субъекту, и

причем выбор кислоты фармацевтической степени чистоты и рН-буферного средства фармацевтической степени чистоты является эффективным для обеспечения рН буферного раствора в диапазоне от 4 до 7,7.

40. Способ снижения лактатной нагрузки у субъекта, нуждающегося в таком снижении, включающий введение субъекту стабильной терапевтической композиции, содержащей внутривенный буферный раствор, содержащий, по меньшей мере, одну кислоту фармацевтической степени чистоты и, по меньшей мере, одно рН-буферное средство фармацевтической степени чистоты в стерильном водном растворе,

причем концентрация кислоты фармацевтической степени чистоты и рН-буферного средства фармацевтической степени чистоты в буферном растворе является достаточной для обеспечения общего содержания титруемой кислоты, составляющего от 60 ммоль/л до 3000 ммоль/л, при введении субъекту, и

причем выбор кислоты фармацевтической степени чистоты и рН-буферного средства фармацевтической степени чистоты является эффективным для обеспечения рН буферного раствора в диапазоне от 4 до 7,7.

41. Способ по п.40, отличающийся тем, что лактатная нагрузка представляет собой ацидоз, сепсис или множественную системную атрофию (MSA).

42. Способ по п.40, отличающийся тем, что лактатная нагрузка является результатом физической нагрузки.

43. Способ устранения или регресса гипоксического стресса у субъекта, нуждающегося в таком устранении или регрессе, включающий введение субъекту стабильной терапевтической композиции, содержащей внутривенный буферный раствор,

содержащий, по меньшей мере, одну кислоту фармацевтической степени чистоты и, по меньшей мере, одно рН-буферное средство фармацевтической степени чистоты в стерильном водном растворе,

причем концентрация кислоты фармацевтической степени чистоты и рН-буферного средства фармацевтической степени чистоты в буферном растворе является достаточной для обеспечения общего содержания титруемой кислоты, составляющего от 60 ммоль/л до 3000 ммоль/л, при введении субъекту, и

причем выбор кислоты фармацевтической степени чистоты и рН-буферного средства фармацевтической степени чистоты является эффективным для обеспечения рН буферного раствора в диапазоне от 4 до 7,7.

44. Способ удаления сосудистых бляшек из артерий субъекта и, таким образом, устранения метаболического кризиса, возникающего в результате накопления Ca^{2+} , включающий введение субъекту стабильной терапевтической композиции, содержащей внутривенный буферный раствор, содержащий, по меньшей мере, одну кислоту фармацевтической степени чистоты и, по меньшей мере, одно рН-буферное средство фармацевтической степени чистоты в стерильном водном растворе,

причем концентрация кислоты фармацевтической степени чистоты и рН-буферного средства фармацевтической степени чистоты в буферном растворе является достаточной для обеспечения общего содержания титруемой кислоты, составляющего от 60 ммоль/л до 3000 ммоль/л, при введении субъекту, и

причем выбор кислоты фармацевтической степени чистоты и рН-буферного средства фармацевтической степени чистоты является эффективным для обеспечения рН буферного раствора в диапазоне от 4 до 7,7.

45. Способ по любому из пп.20-44, отличающийся тем, что субъект является человеком или животным.

46. Способ по любому из пп.20-44, отличающийся тем, что буферный раствор является достаточным для снижения физиологического рН крови субъекта на 0,01-1,1.

47. Способ по п.46, отличающийся тем, что буферный раствор имеет буферную емкость, достаточную для сохранения уровня снижения физиологического рН крови субъекта в течение от 1 минуты до 1 недели.

48. Способ по п.46, отличающийся тем, что буферный раствор является достаточным для снижения физиологического рН крови субъекта на 0,15-0,75.

49. Способ по п.46, отличающийся тем, что буферный раствор является достаточным для снижения физиологического рН крови субъекта на 0,15-0,5.

50. Способ по п.46, отличающийся тем, что буферный раствор имеет буферную емкость, достаточную для сохранения уровня снижения физиологического рН крови субъекта в течение от 1 минуты до 1 часа.

51. Способ по п.46, в котором буферный раствор имеет буферную емкость, достаточную для сохранения уровня снижения физиологического рН крови субъекта в течение от 1 часа до 1 дня.

52. Способ по п.46, в котором буферный раствор имеет буферную емкость, достаточную для сохранения уровня снижения физиологического рН крови субъекта в течение от 1 дня до 1 недели.

53. Набор, содержащий:

а. первый сосуд, содержащий стабильную терапевтическую композицию, содержащую внутривенный буферный раствор, содержащий, по меньшей мере, одну кислоту фармацевтической степени чистоты и, по меньшей мере, одно рН-буферное средство фармацевтической степени чистоты в стерильном водном растворе,

причем концентрация кислоты фармацевтической степени чистоты и рН-буферного средства фармацевтической степени чистоты в буферном растворе является достаточной для обеспечения общего содержания титруемой кислоты, составляющего от 60 ммоль/л до 3000 ммоль/л, при введении субъекту, и

причем выбор кислоты фармацевтической степени чистоты и рН-буферного средства фармацевтической степени чистоты является эффективным для обеспечения рН буферного раствора в диапазоне от 4 до 7,7; и

б. Инструкции по применению.

54. Набор, содержащий:

а. первый сосуд, содержащий внутривенный буферный раствор, содержащий, по меньшей мере, одну кислоту фармацевтической степени чистоты в стерильном водном растворе, и

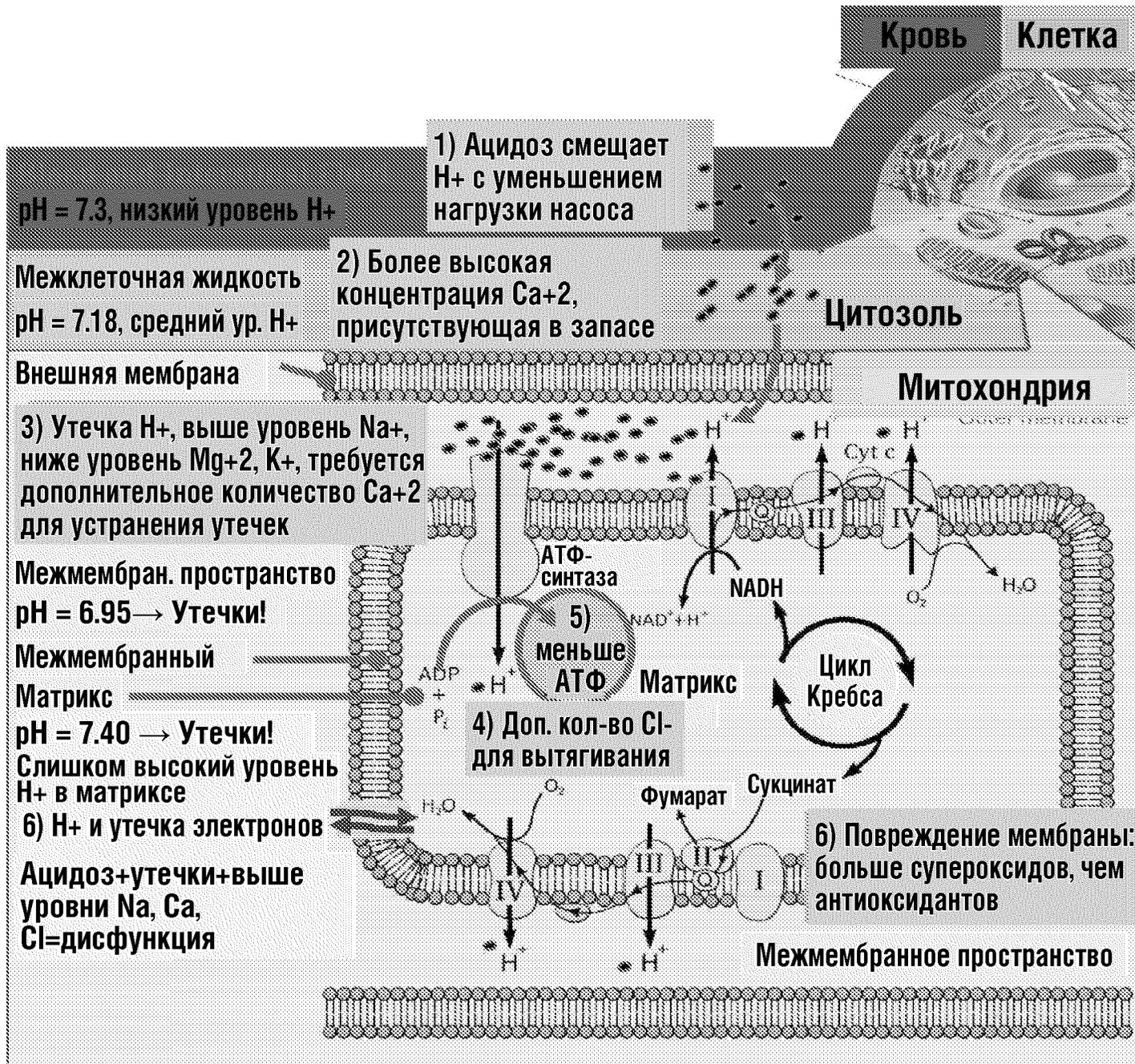
б. второй сосуд, содержащий, по меньшей мере, одно рН-буферное средство фармацевтической степени чистоты в стерильном водном растворе;

причем при объединении содержимого двух сосудов образуется внутривенный буферный раствор, в котором концентрация кислоты фармацевтической степени чистоты и рН-буферного средства фармацевтической степени чистоты в буферном растворе является достаточной для обеспечения общего содержания титруемой кислоты, составляющего от 60 ммоль/л до 3000 ммоль/л, при введении субъекту, и

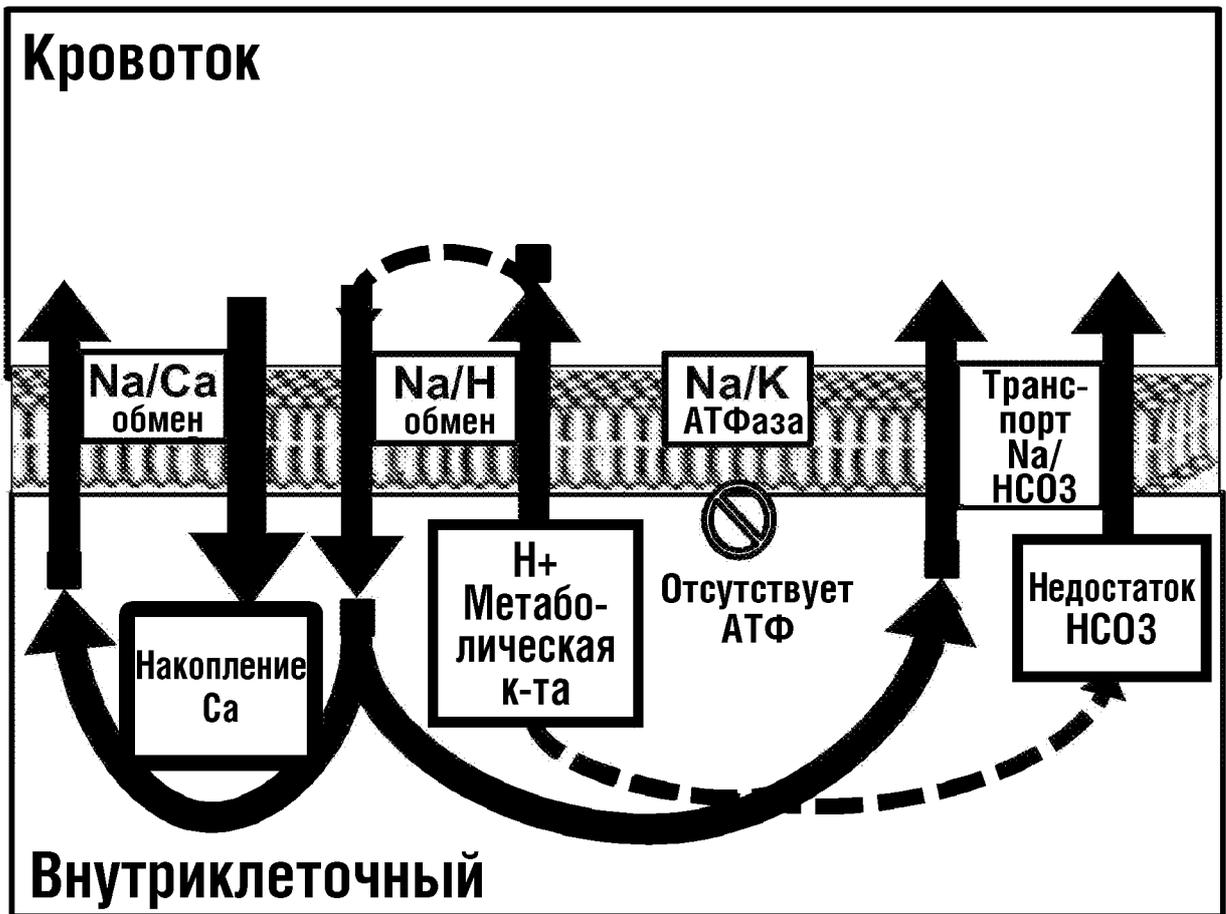
причем выбор кислоты фармацевтической степени чистоты и рН-буферного средства фармацевтической степени чистоты является эффективным для обеспечения рН буферного раствора в диапазоне от 4 до 7,7; и

с. Инструкции по применению.

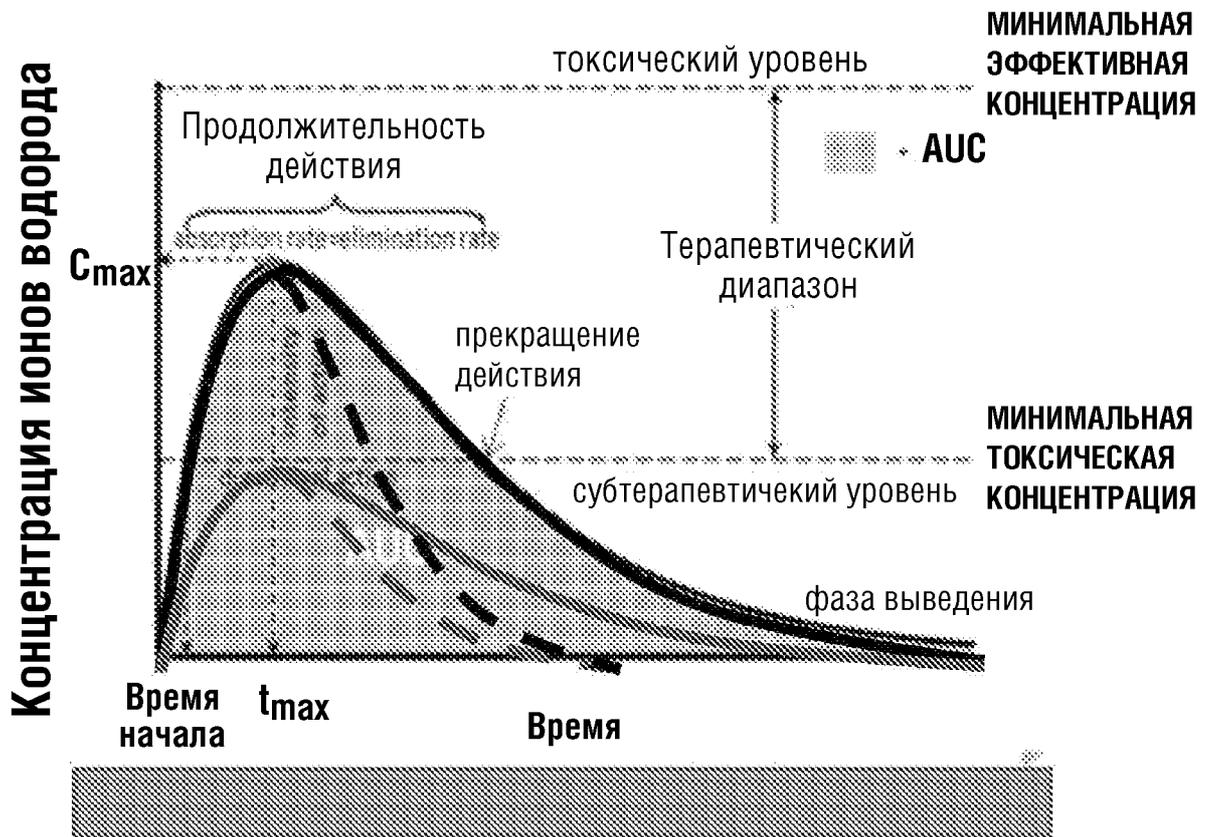
ФИГ.2



ФИГ.3

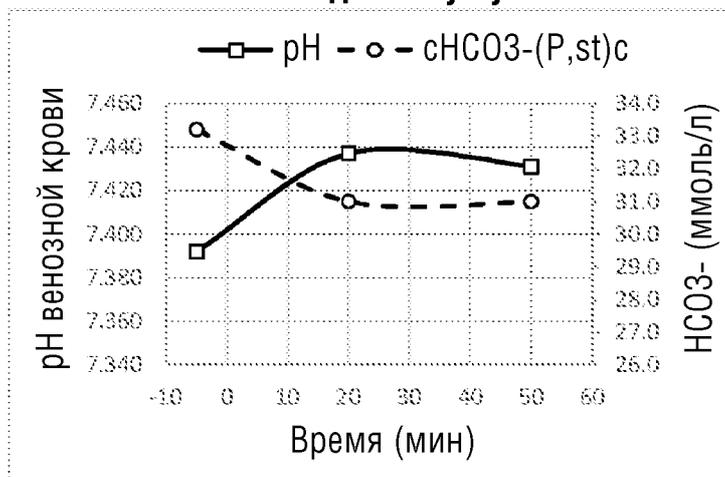


ФИГ.5



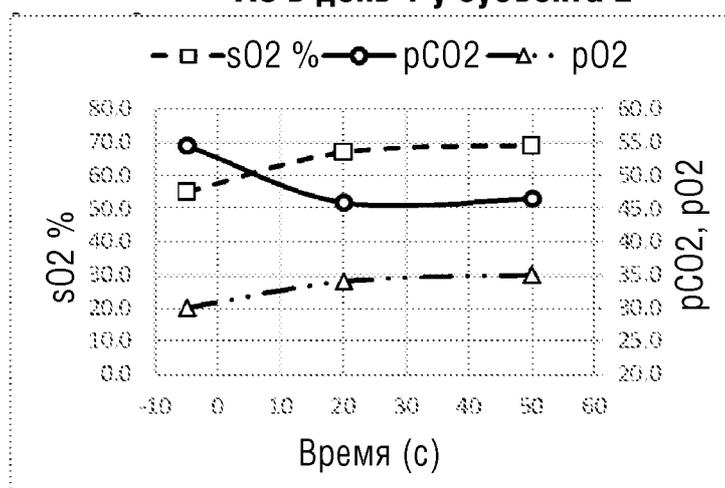
ФИГ.6

Изменение pH и концентрации HCO_3^- в ответ на дозу 1 AS в день 1 у субъекта 2



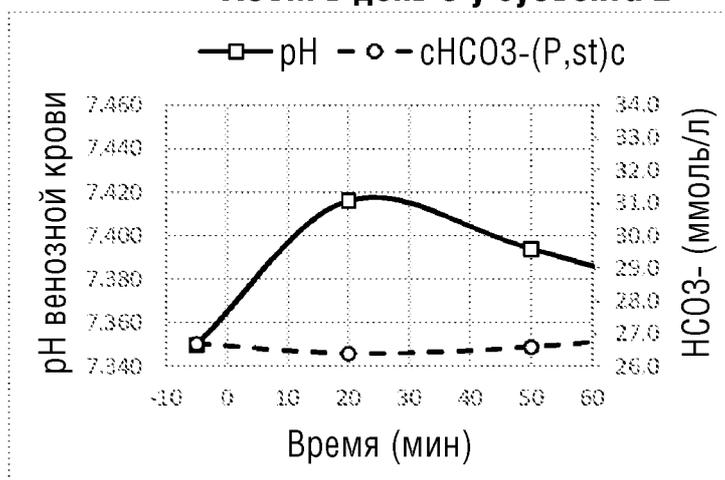
ФИГ.7

Изменение $s\text{O}_2$, $p\text{CO}_2$, $p\text{O}_2$ в ответ на дозу 1 AS в день 1 у субъекта 2



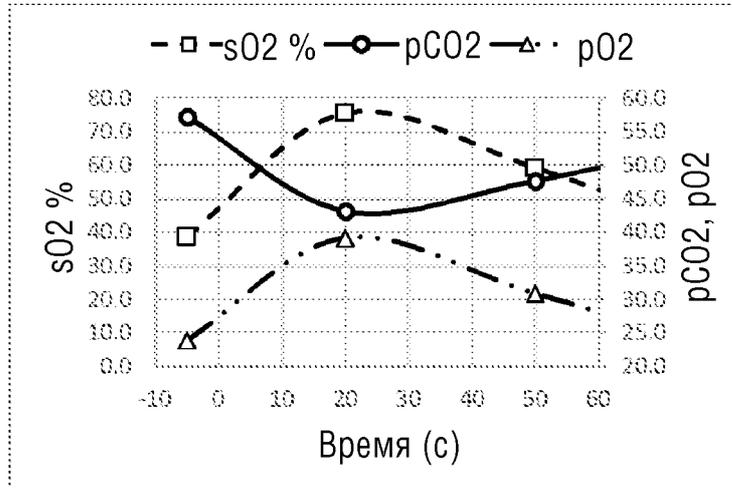
ФИГ.8

Изменение pH и концентрации HCO_3^- в ответ на дозу 4 ASVM в день 6 у субъекта 2



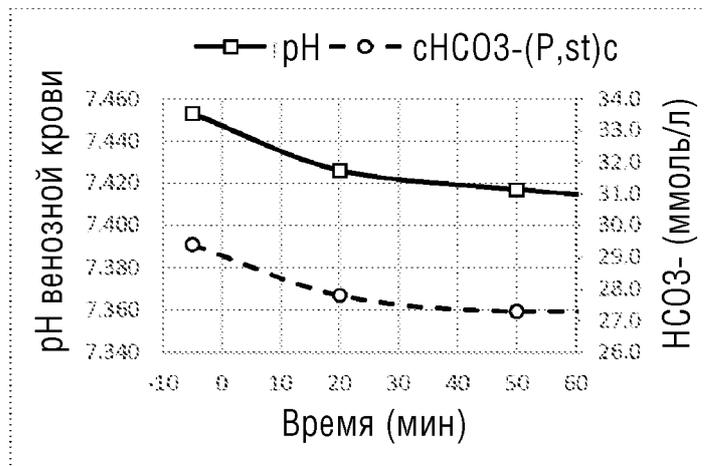
ФИГ.9

Изменение sO_2 , pCO_2 , pO_2 в ответ на дозу 4 ASVM в день 6 у субъекта 2



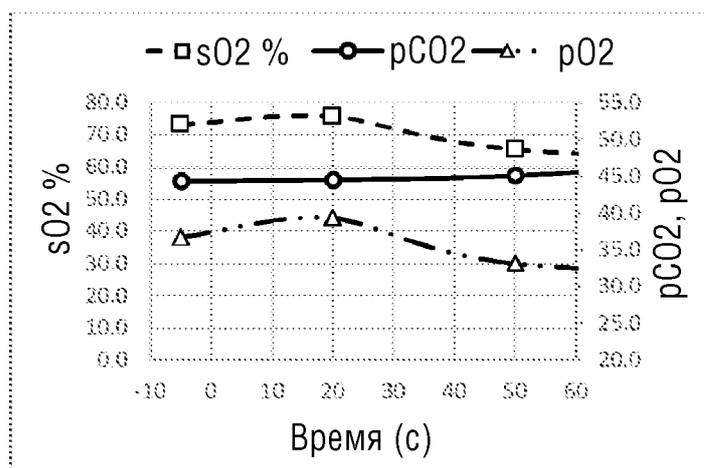
ФИГ.10

Изменение pH и HCO_3^- в ответ на дозу 5 ASVM в день 8 у субъекта 2



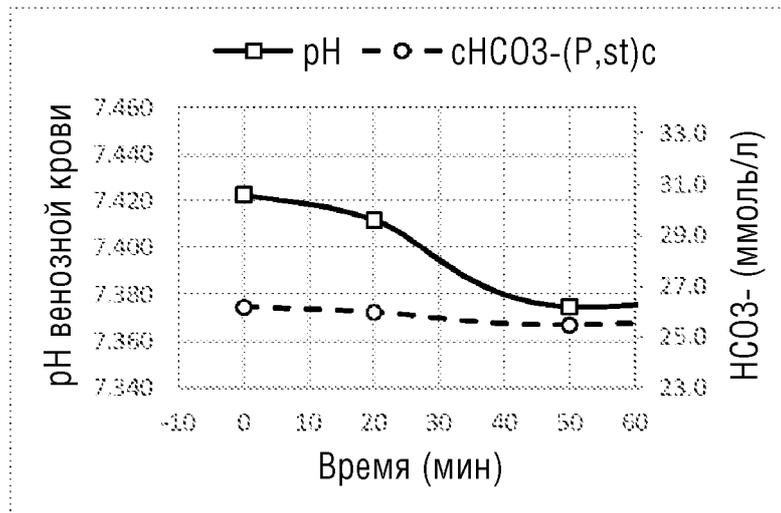
ФИГ.11

Изменение sO_2 , pCO_2 , pO_2 в ответ на дозу 5 ASVM в день 8 у субъекта 2



ФИГ.12

Изменение pH и HCO_3^- в ответ на дозу 1 AS в день 8 у субъекта 2



ФИГ.13

Изменение $s\text{O}_2$, $p\text{CO}_2$, $p\text{O}_2$ в ответ на дозу 1 AS в день 8 у субъекта 3

