



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

A61K 31/05 (2006.01)

A61K 31/7004 (2006.01)

A61K 31/7016 (2006.01)

A61K 31/702 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61M 1/28 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/05 (2020.01); A61K 31/05 (2020.01); A61K 31/7004 (2020.01); A61K 31/7016 (2020.01); A61K 31/702 (2020.01); A61K 47/10 (2020.01); A61K 47/26 (2020.01); A61K 47/36 (2020.01)

(21)(22) Заявка: 2018106122, 19.07.2016

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
19.07.2016

Дата регистрации:
15.04.2020

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
20.07.2015 EP 15177544.2

(43) Дата публикации заявки: 20.08.2019 Бюл. № 23

(45) Опубликовано: 15.04.2020 Бюл. № 11

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 20.02.2018

(86) Заявка РСТ:
EP 2016/067186 (19.07.2016)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2017/013120 (26.01.2017)

Адрес для переписки:
105082, Москва, пер. Спартаковский, 2, стр. 1,
секция 1, этаж 3, ЕВРОМАРКПАТ

(72) Автор(ы):

ГРЕНЦМАНН Гвидо (DE)

(73) Патентообладатель(и):

ОПТЕРИОН ХЕЛС АГ (CH)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: EP 1223985 B1, 30.11.2005. US 9919004
B2, 20.03.2018. WO 03/057226 A1, 17.07.2003. WO
2005/049049 A1, 02.06.2005. US 9919004 B2,
20.03.2018. US 2005/0182026 A1, 18.08.2005. WO
2009/017866 A1, 05.02.2009. EP 2774915 A1,
10.09.2014. US 2009/0035240 A1, 05.02.2009. RU
2158593 C2, 10.11.2000.

(54) ПЕРИТОНЕАЛЬНАЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЖИДКОСТЬ

(57) Реферат:

Изобретение относится к перитонеальной терапевтической жидкости, содержащей один или более повышающих биосовместимость агентов (BCA) и один или более ингредиентов, которые выбраны из ионов щелочных металлов, ионов щелочноземельных металлов, осмотического агента и/или pH буферного вещества. Повышающий биосовместимость агент выбирают из группы, включающей стильбеноиды, фенолкислоты, флавоны, антоцианидины, его соль и гликозид. Перитонеальную

терапевтическую жидкость применяют в качестве перитонеальной жидкости для диализа или перитонеальной терапевтической жидкости со сниженной цитотоксичностью в отношении перитонеальных мезотелиальных клеток человека. Также описан контейнер или набор для перитонеальной терапевтической жидкости. Технический результат – снижение цитотоксических побочных эффектов. 4 н. и 23 з.п. ф-лы, 13 ил., 2 табл., 5 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 31/05 (2006.01)*A61K 31/7004* (2006.01)*A61K 31/7016* (2006.01)*A61K 31/702* (2006.01)*A61K 47/10* (2006.01)*A61K 47/26* (2006.01)*A61K 47/36* (2006.01)*A61K 9/08* (2006.01)*A61M 1/28* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61K 31/05 (2020.01); A61K 31/05 (2020.01); A61K 31/7004 (2020.01); A61K 31/7016 (2020.01); A61K 31/702 (2020.01); A61K 47/10 (2020.01); A61K 47/26 (2020.01); A61K 47/36 (2020.01)

(21)(22) Application: **2018106122, 19.07.2016**

(24) Effective date for property rights:
19.07.2016

Registration date:
15.04.2020

Priority:

(30) Convention priority:
20.07.2015 EP 15177544.2

(43) Application published: **20.08.2019 Bull. № 23**(45) Date of publication: **15.04.2020 Bull. № 11**(85) Commencement of national phase: **20.02.2018**

(86) PCT application:
EP 2016/067186 (19.07.2016)

(87) PCT publication:
WO 2017/013120 (26.01.2017)

Mail address:
**105082, Moskva, per. Spartakovskij, 2, str. 1,
sektiya 1, etazh 3, EVROMARKPAT**

(72) Inventor(s):

GRENTSMANN Gvido (DE)

(73) Proprietor(s):

OPTERION Health AG (CH)**(54) PERITONEAL THERAPEUTIC LIQUID**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention refers to a peritoneal therapeutic fluid containing one or more biocompatible agents (BCA) and one or more ingredients selected from alkali metal ions, alkaline-earth metal ions, osmotic agent and/or pH buffer substance. Biocompatibility enhancing agent is selected from a group comprising stilbenoids, phenolic acids, flavones, anthocyanidins, a salt thereof and a glycoside. Peritoneal

therapeutic fluid is used as a peritoneal fluid for dialysis or peritoneal therapeutic fluid with reduced cytotoxicity with respect to human peritoneal mesothelial cells. Also described is a container or kit for peritoneal therapeutic fluid.

EFFECT: technical result is reduced cytotoxic side effects.

27 cl, 13 dwg, 2 tbl, 5 ex

Настоящее изобретение относится к перитонеальной терапевтической жидкости, характеризующейся повышенной биосовместимостью.

Различные способы лечения брюшной полости включают перитонеальное питание, перитонеальный диализ, перитонеальную детоксикацию в случае печеночной недостаточности или злоупотребления лекарственными средствами, лечение первичного или вторичного рака брюшной полости, лечения перитонеальных инфекций или перитонита, пре- или пост-операционное лечение брюшной полости или простое перитонеальное введение терапевтических средств при системном лечении. Эти способы лечения осуществляют при введении перитонеальных терапевтических жидкостей в брюшную полость.

Такие жидкости содержат активные фармацевтические компоненты (API) или соединения для стабилизации физиологического осмотического давления. Обычно используемые соединения для обеспечения физиологического осмотического давления в перитонеальных терапевтических жидкостях представляют собой соединения, аналогичные соединениям, используемым в качестве осмотических агентов при диализе в концентрации от 0,5 до 20%, таких как соли, моно- или олигосахариды, такие как глюкоза и олигомеры глюкозы, или другие сахараиды, моно-аминокислоты и мультимеры аминокислот, PEG или белки, их производные и/или композиции, содержащие их.

Перитонеальный диализ (PD) представляет собой широко известный способ лечения брюшной полости пациентов. Он является формой диализа, представляющей собой альтернативу экстракорпоральному гемодиализу (HD). Его преимущества заключаются в отсутствии необходимости использования сложных приборов и в возможности проведения в домашних условиях. В данном методе брюшину пациента, содержащую множество капилляров, используют в качестве мембраны, через которую происходит обмен жидкостей и растворенных веществ (электролиты, мочевины, глюкоза и другие низкомолекулярные соединения) с кровью. Для этого раствор для перитонеального диализа вводят в брюшную полость через катетер и выводят либо каждую ночь во время сна пациента (автоматический перитонеальный диализ) или при регулярном обмене в течение дня (непрерывный амбулаторный перитонеальный диализ).

Особенность перитонеального диализа заключается в том, что соединение(я), стабилизирующие осмотическое давление, одновременно представляет(ют) собой активный(ые) фармацевтический(ие) компонент(ы), поскольку цель перитонеального диализа заключается в удалении жидкости и продуктов жизнедеятельности из крови в перитонеальный диализат.

Существующие в настоящее время перитонеальные жидкости для диализа (PDF) характеризуются цитотоксичностью за счет высокой концентрации глюкозы, захвата глюкозы из диализата, присутствия продуктов разложения глюкозы (GDP), низкого значения pH и концентраций лактатного буферного раствора, превышающих физиологические. Бактериальные "побочные продукты" (Mangram et al. 1998) и осложнения после инфекций приводят к воспалительным реакциям (ter Wee et al, 2007). Все указанные побочные продукты приводят к фиброзу брюшной полости, снижая эффективность ее диализа в течение длительного периода времени. Однако даже в отсутствии инфекционных или воспалительных ответных реакций может наблюдаться значительная фиброзная активность в брюшной полости пациентов, подвергающихся перитонеальному диализу (Reimold et al. 2013). Исследования *in vitro* показали наличие цитотоксичности диализных растворов в отношении мезотелиальных клеток в брюшной полости (Ha et al. 2000), что можно объяснить высокой осмоляльностью, низким pH и наличием продуктов разложения глюкозы.

GDP образуются при стерилизации содержащих глюкозу растворов при нагревании. Аналогичные продукты разложения образуются при нагревании сахаросодержащих растворов любого типа. Образование GDP при стерилизации нагреванием в значительной степени снижается, но не исключается, в кислотном диапазоне pH. Таким образом, pH растворов для PD первого поколения составляет от 5 до 6, поскольку снижается образование GDP и такая величина pH быстро устанавливается в брюшной полости пациента. Наименьший уровень образования GDP наблюдается при pH в интервале от 3 до 3,5. Поэтому растворы для PD второго поколения поставляются в виде двухкамерного набора, одна из камер которого содержит раствор глюкозы с pH от 3 до 3,5, а вторая камера содержит соли и буферные вещества для обеспечения нейтрального pH раствора при смешивании двух компонентов непосредственно перед началом перитонеального диализа. GDP или аналогичные продукты разложения могут образовывать конечные продукты усиленного гликозилирования (AGE), которые представляют собой гликозилированные белки. AGE считаются фактором, влияющим на старение, сосудистые осложнения, сахарный диабет и воспаления.

Способ решения проблемы высоких концентраций глюкозы в PDF заключается в использовании мальтодекстринов в качестве осмотических агентов как альтернативе глюкозе. Икодекстрин представляет собой мальтодекстрин, полученный из крахмала, он является смесью полимеров глюкозы, которые используют в качестве коллоидного раствора для PDF. Содержащие икодекстрин изотонические растворы PDF выпускаются под торговым названием "Extraneal" (Baxter, USA). Они поставляются при кислотном pH и у пациентов после PDF в течение ночи через 6 месяцев после перехода на раствор PDF с икодекстрином (Moriishi et al. 2008) наблюдается значительное повышение pH в диализатах PD.

Как следует из предшествующего уровня техники, все еще существует насущная необходимость в снижении побочных эффектов диализа. Снижение общей цитотоксичности может привести к снижению долгосрочного фиброза, к возможности проводить успешный диализ брюшной полости и, таким образом, продлить среднее время лечения с помощью диализа на длительный период.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении предлагается перитонеальная терапевтическая жидкость и контейнер или набор, как описано в формуле изобретения и в приведенном ниже описании.

Предлагается перитонеальная терапевтическая жидкость, содержащая один или более повышающих биосовместимость агентов (BCA). BCA характеризуются снижением токсичности по отношению к мезотелиальным клеткам брюшной полости человека или токсичности по отношению к клеткам брюшной полости. Перитонеальная терапевтическая жидкость по настоящему изобретению можно использовать для упомянутых выше целей и в других областях применения, упомянутых в настоящем описании.

Предпочтительные BCA включают полифенольные соединения или производные полифенольных соединений.

Особенно предпочтительными пригодными полифенольными соединениями являются ресвератрол и пицеид (полидатин). Предпочтительно, такие соединения характеризуются эффектом повышения выживаемости клеток и восстановления вызванной PDF цитотоксичностью в отношении перитонеальных мезотелиальных клеток человека (НРМС).

В настоящем изобретении предлагается перитонеальная терапевтическая жидкость,

содержащая один или более ВСА, которые выбирают из группы, включающей полифенольное соединение, метаболит полифенольного соединения, полученный путем метаболизации в организме человека или животного, соль полифенольного соединения, предпочтительно фармацевтически приемлемую соль полифенольного соединения, или гликозид полифенольного соединения или производное таких соединений.

Кроме того, ВСА по настоящему изобретению включают полиэтиленгликоль (PEG) или производное полиэтиленгликоля, такое как mPEG.

Примером некоторых производных является ресвератрол. Соль полифенольного соединения получают при депротонировании полифенольного соединения по одной или более фенольных гидроксильных групп.

Упомянутый выше ВСА называют также «снижающим цитотоксичность соединением», «снижающим цитотоксичность агентом» или «соединением, снижающим токсичность в отношении клеток» или просто «(первым) соединением». Таким образом, в формуле настоящего изобретения ВСА также называют «соединением». Термины «снижающий цитотоксичность» и «снижающий токсичность в отношении клеток» подробно объяснены выше в связи с термином ВСА. Термин «снижающий цитотоксичность» предпочтительно означает, что перитонеальная терапевтическая жидкость по настоящему изобретению характеризуется более низкой цитотоксичностью по сравнению с перитонеальной терапевтической жидкостью, не содержащей соединения, снижающее цитотоксичность по настоящему изобретению, и предпочтительно характеризуется аналогичным составом других ингредиентов, отличающихся от РТФ по настоящему изобретению. Предпочтительно, перитонеальная терапевтическая жидкость по настоящему изобретению характеризуется более высокой выживаемостью клеток, предпочтительно перитонеальных мезотелиальных клеток человека, по сравнению с перитонеальной терапевтической жидкостью, не содержащей соединения, снижающее цитотоксичность по настоящему изобретению.

Предпочтительным гликозидом является глюкозид. В составе глюкозида остаток глюкозы связан с полифенольным соединением, предпочтительно через гидроксильную группу.

ВСА, предпочтительно полифенольное соединение, в составе перитонеальной терапевтической жидкости можно выбирать из группы, включающей стильбеноиды, фенольные кислоты и флавоноиды.

Стильбеноиды представляют собой природные вещества со структурой С6-С2-С6, предпочтительно полифенолы или производные полифенолов, принадлежащие к семейству фенилпропаноидов. Хорошо изученными стильбенами являются ресвератрол (транс-3,5,4'-тригидроксистильбен), пиносильвин, пицеатаннол, птеростильбен и глюкозид, пицеид (ресвератрол-3-О-β-моно-D-глюкозид, называемый также транс-3,5,4'-тригидроксистильбен-3-О-β-D-глюкопиранозидом).

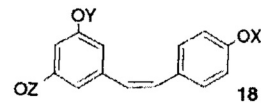
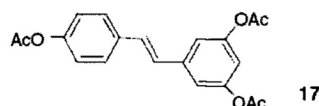
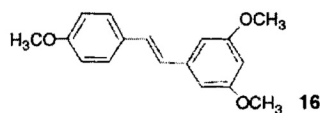
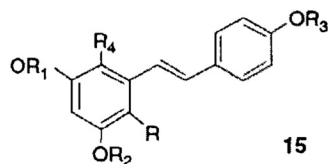
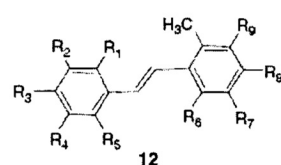
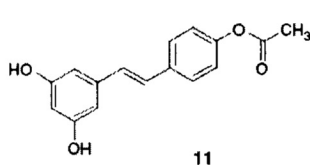
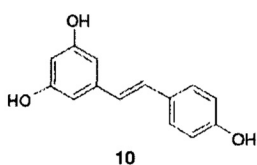
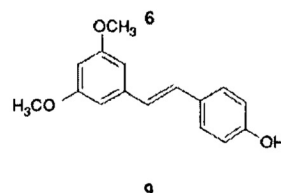
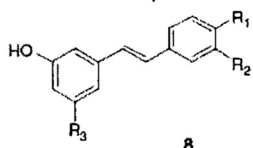
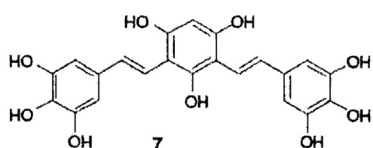
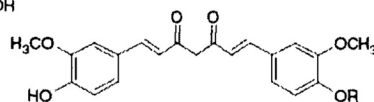
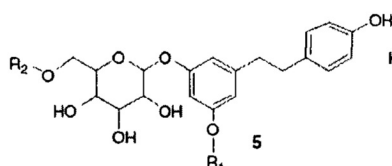
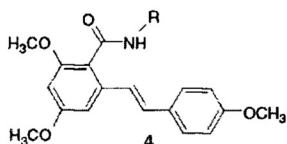
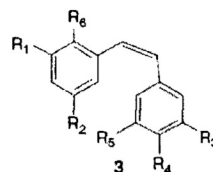
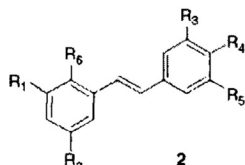
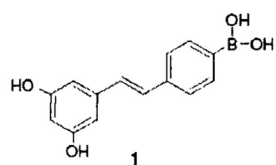
В одном варианте ВСА, предпочтительно полифенольное соединение, выбирают из ресвератрола, производного ресвератрола, дигидроресвератрола и их гликозида, такого как астрингин, пицеид (полидатин), пицеатаннол, птеростильбен, глюкозид пицеида. Данные соединения являются характерными, но не ограничивающими объем настоящего изобретения, примерами стильбеноидов. В глюкозиде пицеида по крайней мере один остаток глюкозы связан с ресвератролом через другую гидроксильную группу, т.е. через 5-гидроксильную группу и/или 4'-гидроксильную группу пицеида.

В другом варианте ВСА, предпочтительно полифенольное соединение, представляет собой кофеиновую кислоту, которая является характерным, но неограничивающим объем настоящего изобретения примером фенольной кислоты.

В еще одном характерном варианте АБ, предпочтительно полифенольное соединение, выбирают из лутеолина или дельфинидина, которые являются характерными, но неограничивающими объем настоящего изобретения примерами флавоноидов.

Производные ресвератрола описаны, например, в работе John M Pezzuto et al.,
 5 Resveratrol derivatives: a patent review (2009-2012), Expert Opin. Ther. Patents 23 (12) (2013).

Производные ресвератрола можно выбирать из следующих соединений:



где в соединении 2 и соединении 3

R₁=R₂=R₄=OH, R₃=R₅=R₆=H; или

R₁=R₂=R₄=OCH₃, R₃=R₅=R₆=H; или

R₁=R₂=R₄=OCH₃, R₃=R₅=H, R₆=OH; или

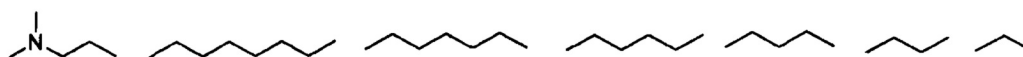
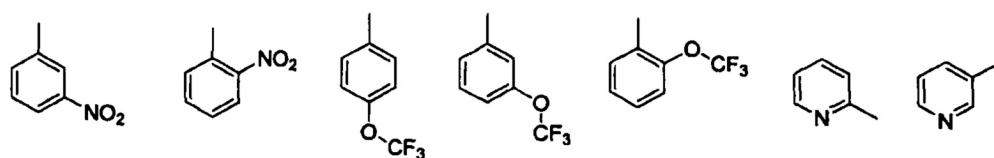
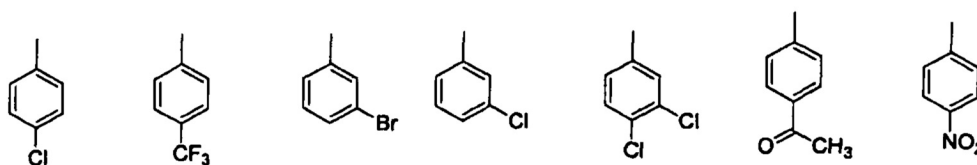
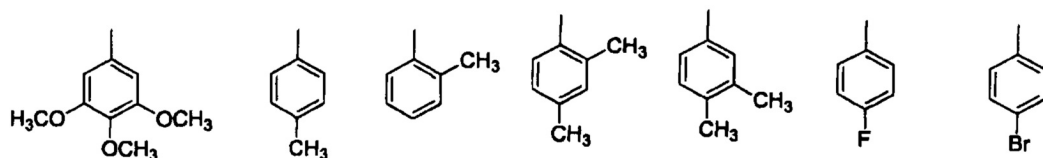
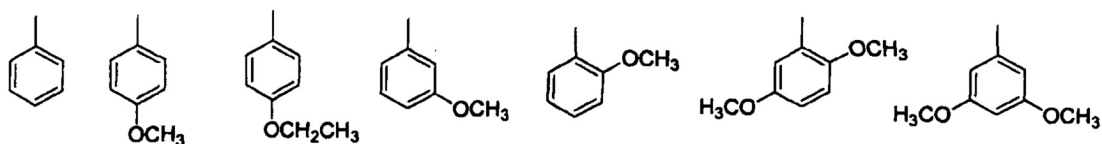
R₁=R₂=R₃=R₅=OCH₃, R₄=R₆=H; или

R₁=R₂=R₃=R₅=OCH₃, R₄=H, R₆=OH; или

R₁=R₂=R₃=R₄=OCH₃, R₅=R₆=H; или

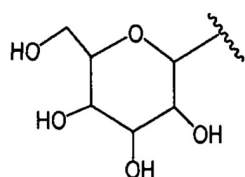
R₁=R₂=R₃=R₄=OCH₃, R₅=H, R₆=OH;

где R в соединении 4 означает один из следующих остатков:



где в соединении 5

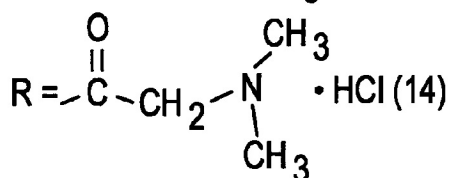
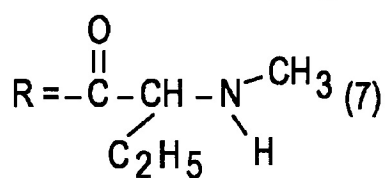
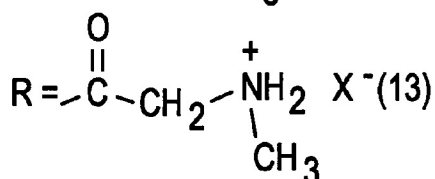
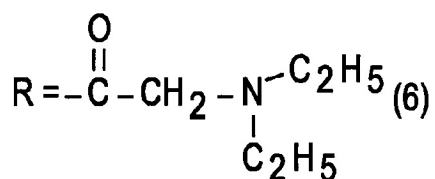
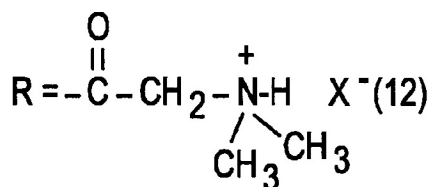
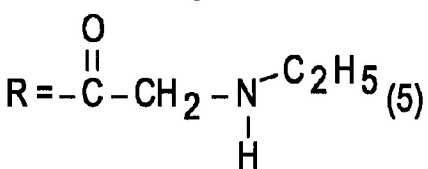
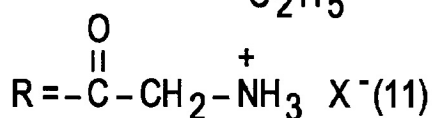
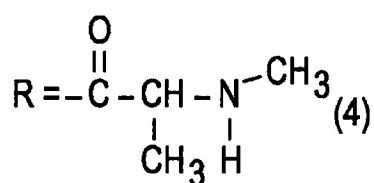
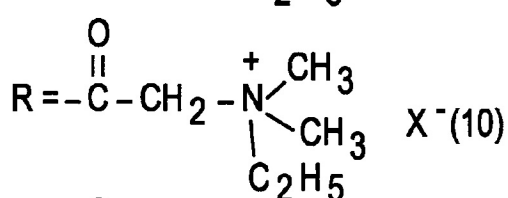
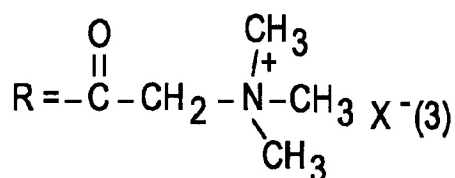
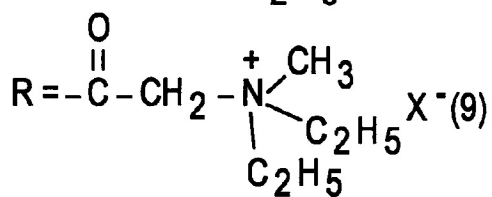
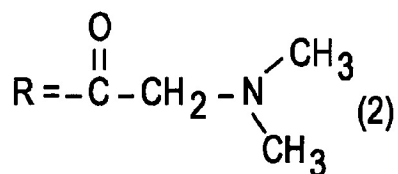
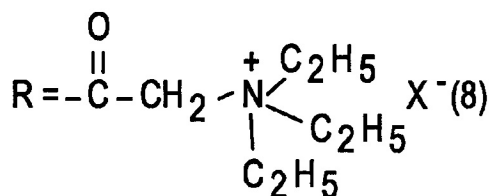
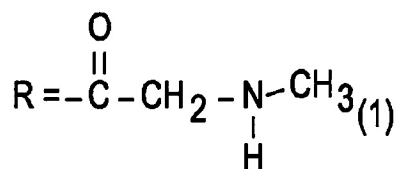
R1 означает водород или группу формулы

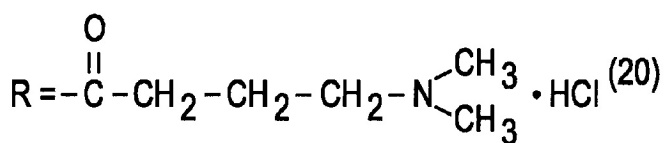
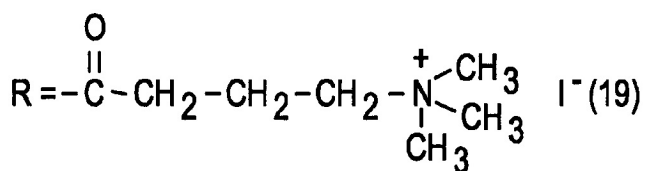
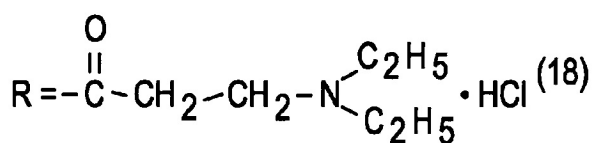
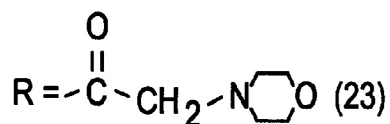
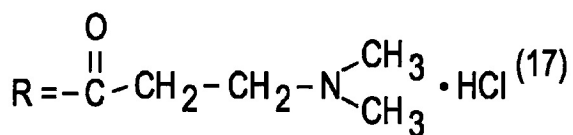
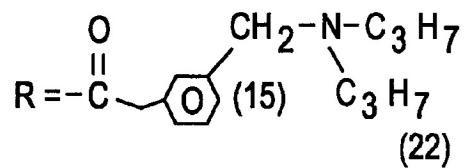
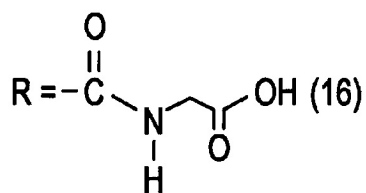
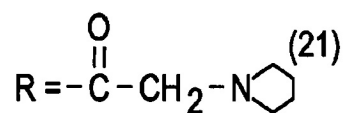
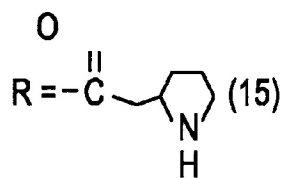


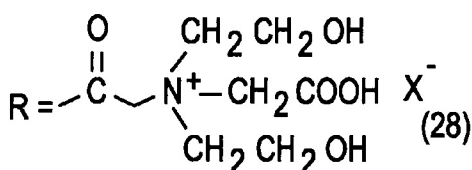
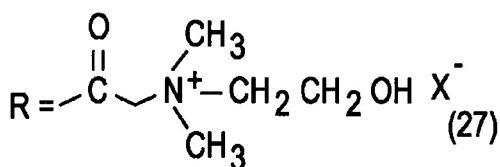
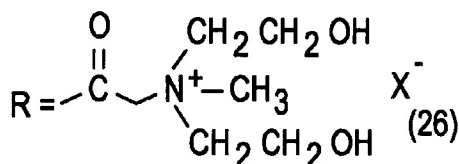
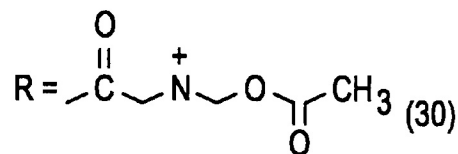
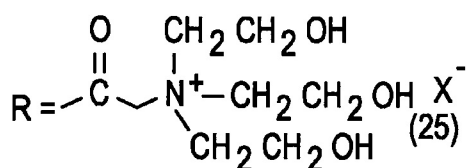
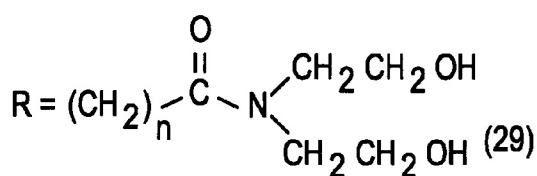
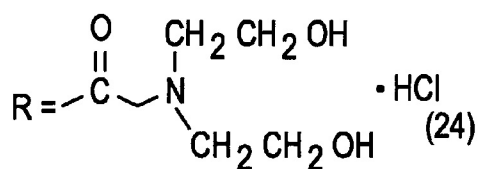
R2 означает водород или вместе с кислородом, к которому он присоединен, образует ацильную группу (-OCO-R3), где R3 означает C1-C22-алкильную группу или C2-C22-алкенильную группу,

где если R2 означает водород, то R1 образует группу указанной выше формулы,

где R в соединении 6 означает один из следующих остатков:







где X⁻ означает свободный растворимый анион,

где в соединении 8

R1=OCH3, R2=OH, R3=O-глюкоза; или

R1=OCH3, R2=H, R3=O-глюкоза; или

R1=OCH3, R2=OH, R3=OH; или

R1=OCH3, R2=H, R3=OH; или

R1=OH, R2=OH, R3=O-глюкоза; или

R1=OH, R2=OH, R3=OH;

где в соединении 12

R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9 и R10 независимо выбирают из водорода, гидроксила, гидрокарбила, замещенного гидрокарбила, гидрокарбилоксигруппы, замещенной гидрокарбилоксигруппы и сульфоксигруппы; при условии, что по крайней мере одна из групп R означает гидроксильную группу или замещенную гидроксильную группу; и при условии, что если соединение 12 является мономером, то оно отличается от ресвератрола,

где в соединении 15

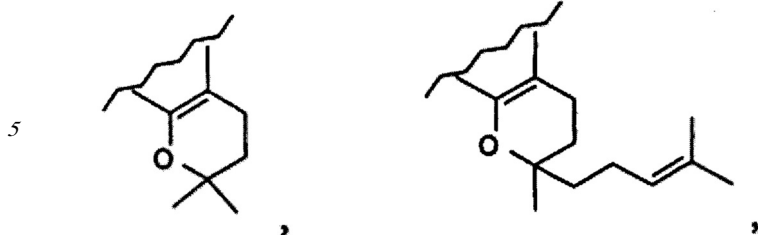
R1, R2 и R3 независимо друг от друга означают H или (C1-C3)-алкил; R4 и R5 являются одинаковыми или различными и означают водород, линейный или разветвленный (C1-C5)-алкил,

пренильную группу -CH2-CH=C(CH3)2,

геранильную группу -CH2-CH=C(CH3)(CH2)2CH=C(CH3)2

или R4 и R1, и независимо R5 и R2, вместе с атомами, к которым они присоединены,

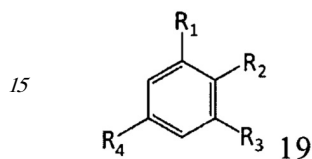
образуют одну из следующих групп:



при условии, что R4 и R5 оба не означают водород, и если R1=R2=R3=H, то R4 и R5 не означают пренильную группу и водород соответственно,

10 где X, Y и Z в соединении 18 означают либо водород, либо защитную группу, при условии, что по крайней мере один из X, Y и Z означает защитную группу.

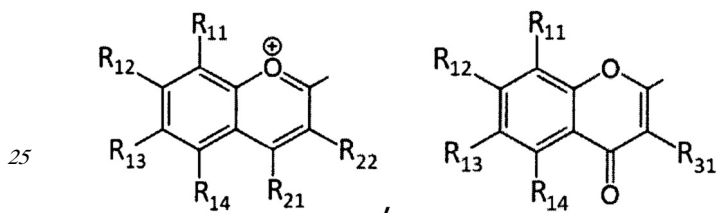
ВСА может представлять собой соединение формулы 19:



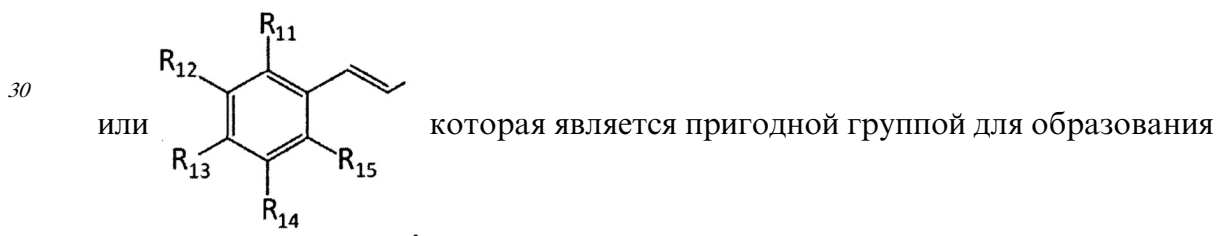
где в соединении 19

R4 выбирают из одной из следующих групп

20 , которая является пригодной группой для образования фенольной кислоты,



которые являются пригодными группами для образования флавоноида,



35 стильбеноида или производного стильбеноида,

где по крайней мере два из R1, R2, R3, R12 и R14 означают -ОН,

где R1, R2, R3, R5, R11, R12, R13, R14, R15, R21, R22 и R31 независимо друг от друга выбирают из

-H, -ОН, -O-R_{АЛК}, -CHO, -COR_{АЛК}, -COOH, -COO-R_{АЛК}, -CO-NH-C_nH_{2n}-COOH, -CO-

40 NH-C_nH_{2n}-COO⁻,

-CN, -Cl, -Br, -I, -NO₂,

-C_nH_{2n}CN, -C_nH_{2n}-Cl, -C_nH_{2n}-Br, -C_nH_{2n}-I, -C_nH_{2n}-NO₂,

-O-PO₃²⁻, -O-PO₃H⁻, -O-PO₃H₂, -NH₂, -NHR_{АЛК}, -NR_{АЛК1}R_{АЛК2}, -N⁺H₃, -N⁺H₂R_{АЛК},

45 -N⁺HR_{АЛК1}R_{АЛК2}, -N⁺R_{АЛК1}R_{АЛК2}R_{АЛК3},

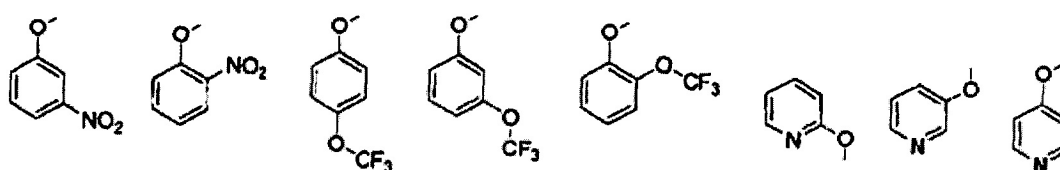
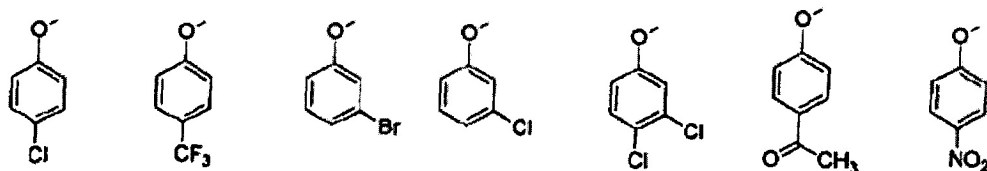
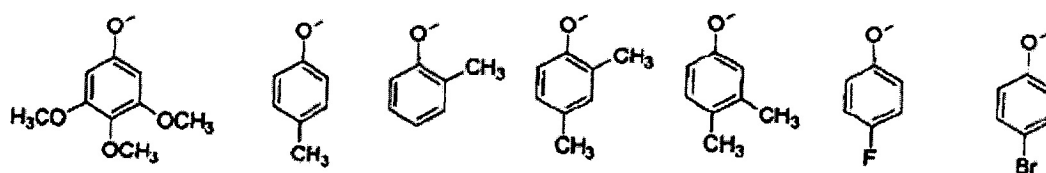
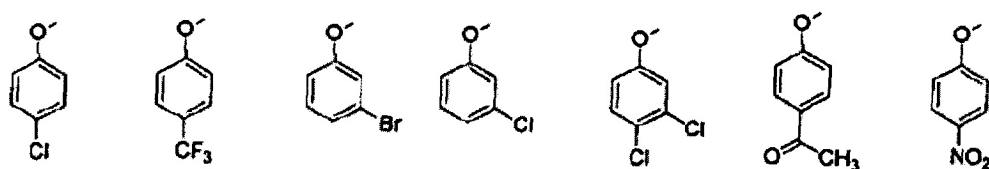
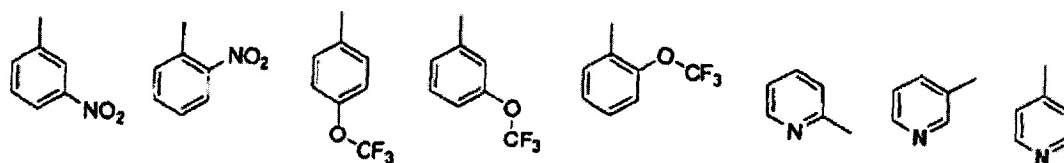
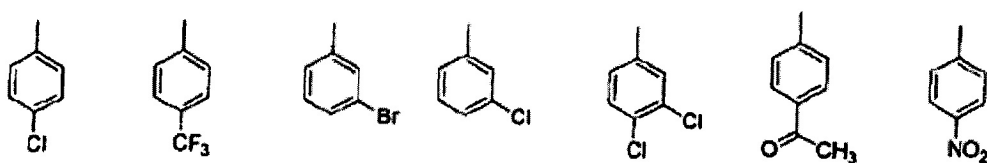
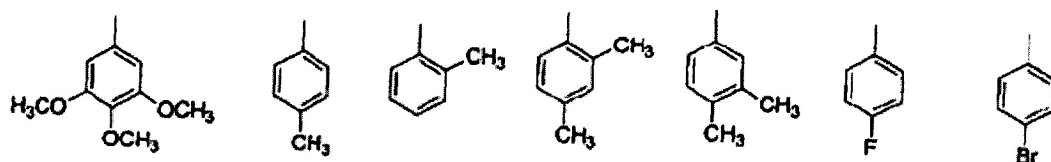
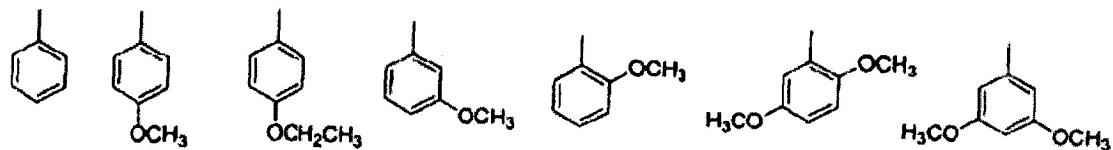
-B(OH)₂, -OCHO, -O-COR_{АЛК}, -OCF₃, -O-CN, -OCH₂CN,

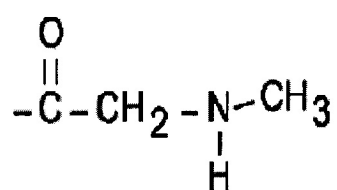
где R_{АЛК}, R_{АЛК1}, R_{АЛК2} и R_{АЛК3} означают алкильные остатки, которые независимо

друг от друга предпочтительно выбирают из CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 или C_4H_9 ,

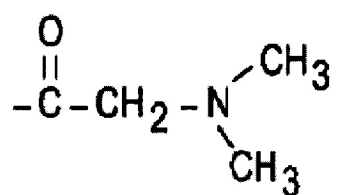
где n в C_nH_{2n} равен целому числу и C_nH_{2n} предпочтительно означает CH_2 , C_2H_4 , C_3H_6 , C_4H_8 ,

или где R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{21} , R_{22} и R_{31} независимо друг от друга означают один из следующих остатков:

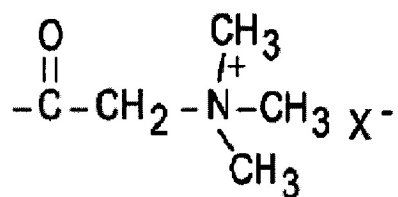




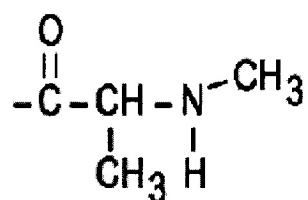
5



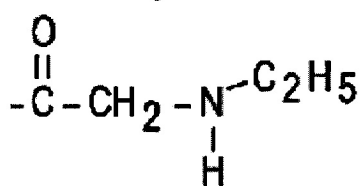
10



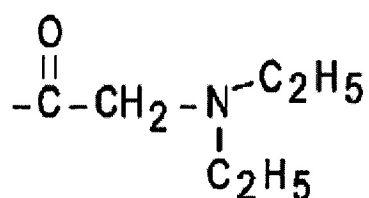
15



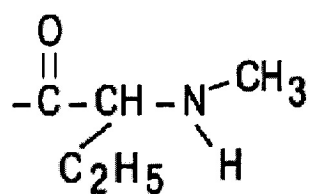
20



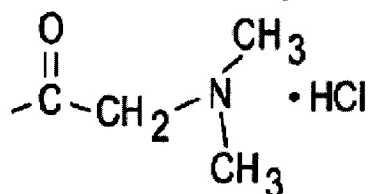
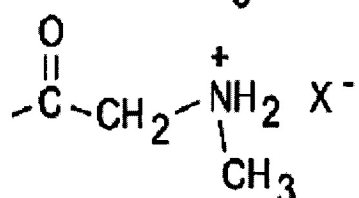
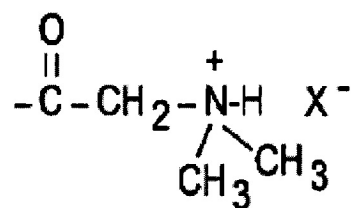
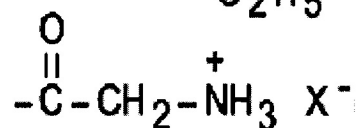
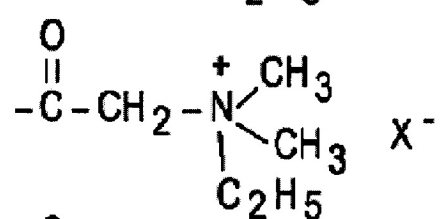
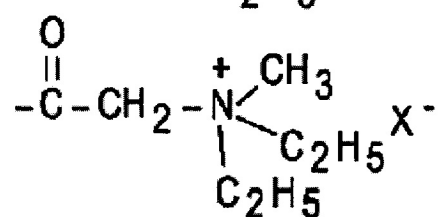
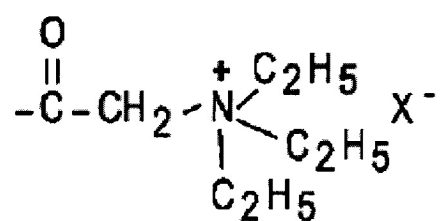
25



30

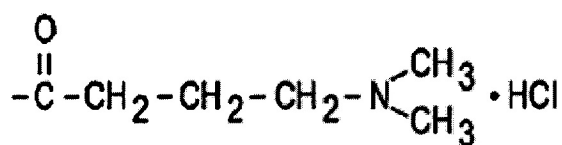
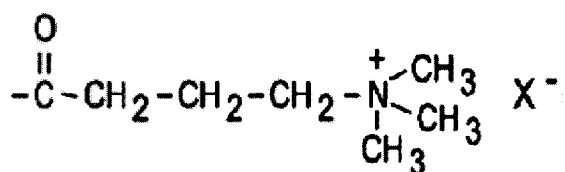
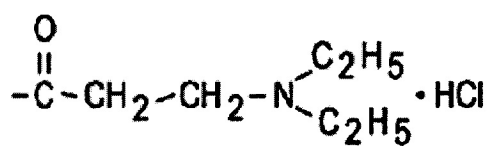
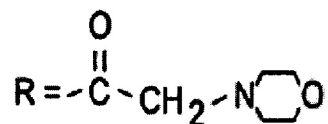
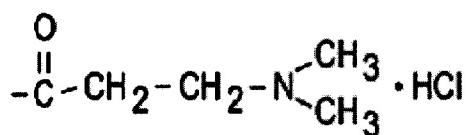
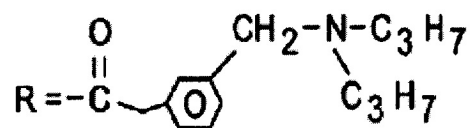
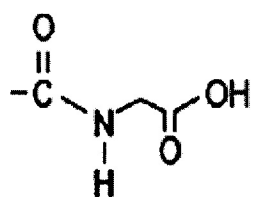
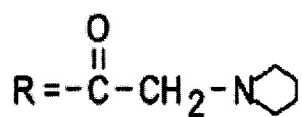
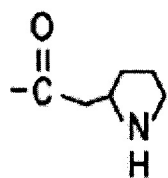


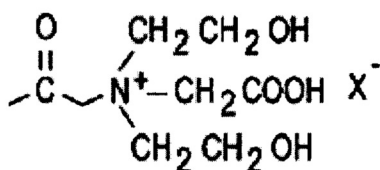
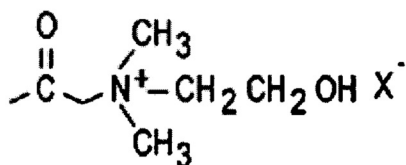
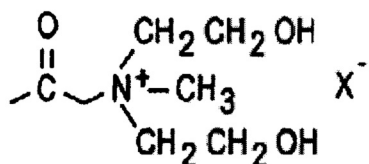
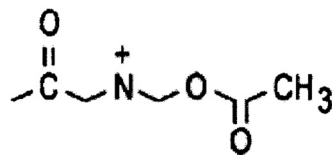
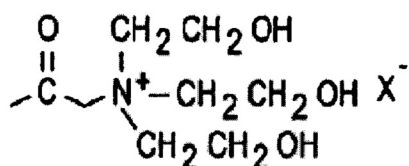
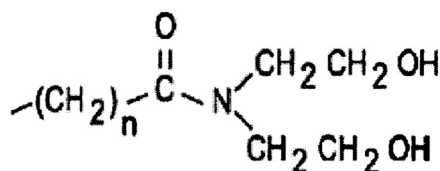
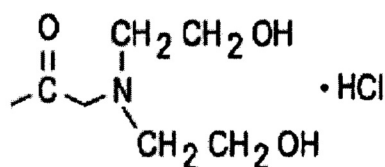
35



40

45





где X⁻ означает свободный растворимый анион,

или где R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄ или R₁₅ означают остаток моно- или олигосахарида,

при условии, что по крайней мере два из R₁, R₂, R₃, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄ и R₁₅ независимо выбирают из -OH, -O-R_{Алк}, -O-COR_{Алк}, -OCF₃, -O-CN и -OCHO.

В другом варианте по крайней мере два из присутствующих R₁, R₂, R₃, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄ могут означать -OH и образовывать полифенол.

В еще одном варианте по крайней мере один из присутствующих R₁, R₂, R₃, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄ или R₁₅ может означать -OH и образовывать стильбеноид.

В другом варианте по крайней мере один из присутствующих R₁, R₂, R₃, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄ или R₁₅ может означать -O-R₄₁ и образовывать неограничивающие объем изобретения примеры производного стильбеноида.

ВСА, предпочтительно полифенольные соединения, можно выбирать из группы, включающей ε-виниферин, паллидол, транс-диптоиндонезин В, хопеафенол, оксиресвератрол, пицеаттанол, птеростильбен или 4'-метокси-(Е)-ресвератрола 3-О-рутинозид, фенольные кислоты, такие как галлиевая кислота, эллаговая кислота, ванилиновая кислота, пропилгаллат, протокатеховая кислота, пара-кумаровая кислота, кофеиновая кислота, даниелон, сиреневая кислота, салициловая кислота, гентизиновая кислота, пара-гидроксibenзойная кислота, розмариновая кислота, росманол, хинная кислота, синаниновая кислота, эпи-изоросманол, изоросманол, Е-анетол, 3,4-диметоксициннамовая кислота, феруловая кислота, фенольные дитерпены, такие как карнозол и карнозиновая кислота, кумарины, такие как кумарин, омбеллиферон,

герниарин, эскулидол, скополетол, скопанон, фраксетол и их глюкозиды, такие как 7-О-глюкозилумбеллиферон, 6-О-глюкозилэскулетол, 7-О-глюкозилэскулетол, 7-О-глюкозил-6-метоксикумарин, дигидроксиизокумарины, такие как 6-метоксимеллеин, а также прениноксикумарины, такие как 7-геранилоксикумарин, 7-метокси-6-(3-метил-2-бутенил)кумарин, 7-метокси-8-(3-метил-2-бутенил)кумарин, нафтохиноны, такие как 1,2-нафтохинон, 1,4-нафтохинон, 2,6-нафтохинон, алканнин, гексагидрокси-1,4-нафталиндион, юглон, лапахол, лоусон, менатетренон, 2-метокси-1,4-нафтохинон, нигросприн В, 2,3,5,7-тетрагидрокси-1,4-нафталиндион, менадион, 5,8-дигидрокси-1,4-нафтохинон и другие дигидрокси-нафтохиноны, атоваквон, флавоноиды: антоксантины, включая флавонолы, такие как кверцетин, кемпферол, мирицетин, физетин, галангин, изорамнетин, пациподол, рамназинпиранофлавонолы и фуранофлавонолы, флавоны, такие как апигенин, лютеолин и тангеритин, флавоноиды, включая флаваноны, такие как гесперетин и наригенин, эриодиктоил, гомоэриодиктоил и сакуранетин, флаванолы, такие как таксифолин, дигидрокверцитин и дигидрокемпферол, флаваны, такие как флаван-3-ол (включая катехин, галлокатехин, 3'-галлат катехина, 3-галлат галокатехина, эпикатехин, эпигаллокатехин, 3-галлат эпикатехина, 3-галлат эпигаллокатехина, теафлавин, 3-галлат теафлавина, 3,3'-дигаллат теафлавина, теарубигин, проантоцианидины, флаван-4-ол и флаван-3,4-диол, антоцианины, такие как цианидин, дельфинидин, мальвидин, пеларгонидин, пеонидин, петунидин, цианин-3-рутинозид и дельфинидин-3-рутинозид, изофлавоноиды, включая изофлавоны, такие как генистеин, глицитеин и дайдзеин, кроме того включая изофлаваны, изофлавлены, коуместаны и птерокарпаны стильбеноиды, включая стильбен и агликоны, такие как питеаттанол, пиносильвин и птеростильбен.

ВСА в составе перитонеальной терапевтической жидкости можно солюбилизовать путем комплексообразования с циклодекстрином или конъюгации с растворимым остатком, который является водорастворимым остатком, или путем контактирования с наночастицами, предпочтительно водорастворимыми наночастицами.

ВСА в составе перитонеальной терапевтической жидкости можно эмульгировать, например, при добавлении пригодного поверхностно активного вещества.

ВСА в составе перитонеальной терапевтической жидкости можно суспендировать, например, при обработке соединения РТФ ультразвуком, при этом крупные частицы соединения разрушаются с образованием мелких частиц.

ВСА в составе перитонеальной терапевтической жидкости можно солюбилизовать при химическом связывании с высоко растворимым остатком. Предпочтительно ВСА в составе перитонеальной терапевтической жидкости, если она не является PEG или производным PEG, можно солюбилизовать в процессе пегилирования в присутствии полиэтиленгликоля (PEG) или метоксиполиэтиленгликоля (mPEG).

Как было упомянуто выше, ВСА может представлять собой полиэтиленгликоль (PEG) или производное полиэтиленгликоля, такое как mPEG. Таким образом, PEG или производное PEG может присутствовать в составе РТФ по настоящему изобретению в качестве ВСА.

Настоящее описание относится а) к PEG или производному PEG как к независимому ВСА, а также б) к PEG или производному PEG как к соединению, которое используют для PEGилирования.

Молекулярная масса PEG или mPEG может составлять приблизительно 400 Да. PEG или mPEG можно выбрать из группы, включающей PEG600, mPEG600, PEG1000, mPEG1000, PEG1450, mPEG1450, PEG3350 и mPEG3350 или т.п.

Один или более ВСА в составе перитонеальной терапевтической жидкости может

присутствовать в концентрации от 0,001 мг/л до 5 г/л, предпочтительно от 0,001 мг/л до 1 г/л и более предпочтительно от 0,01 мг/л до 500 мг/л. Эти и другие концентрации ВСА, указанные в г/л, представлены в расчете на общую концентрацию всех ВСА, если присутствует более одного ВСА.

5 Один или более ВСА в составе перитонеальной терапевтической жидкости может присутствовать в концентрации от 0,05 до 60 мкмоль/л, предпочтительно от 0,05 до 40 мкмоль/л и более предпочтительно от 0,05 до 20 мкмоль/л. Эти и другие концентрации ВСА, указанные в мкмоль/л, представлены в расчете на общую концентрацию всех ВСА, если присутствует более одного ВСА.

10 Термин "от...до" означает нижний и верхний пределы соответствующего интервала, если не указано иное. Таким образом, если интервал обозначен "от X до Y", то величины X и Y включены.

Один или более ВСА в составе перитонеальной терапевтической жидкости может присутствовать в концентрации от 0,02 мкМ до 315 мкМ, предпочтительно от 0,07 мкМ
15 до 100 мкМ и более предпочтительно от 0,2 мкМ до 50 мкМ. Указанные молярные концентрации относятся к каждому индивидуальному ВСА, если присутствует более одного ВСА.

Перитонеальную терапевтическую жидкость можно использовать в качестве перитонеальной жидкости для диализа или в качестве перитонеальной терапевтической
20 жидкости со сниженной цитотоксичностью в отношении мезотелиальных клеток брюшной полости человека. Перитонеальные терапевтические жидкости по настоящему изобретению являются чрезвычайно пригодными для применения в качестве перитонеальной жидкости для диализа.

Перитонеальная терапевтическая жидкость может включать один или более
25 ингредиентов, которые выбирают из ионов щелочных металлов, ионов щелочноземельных металлов, осмотического агента и/или рН-буферного вещества. В одном варианте перитонеальная терапевтическая жидкость включает осмотический агент и/или рН-буферное вещество, и предпочтительно также ионы щелочных металлов и/или ионы щелочноземельных металлов. Осмотический агент представляет собой
30 агент, способный повышать осмомоляльность раствора. Осмотический агент предпочтительно является биосовместимым.

Перитонеальная терапевтическая жидкость может содержать по крайней мере один сахарид, который может представлять собой моно-, олиго- или полисахарид. Примеры включают фруктозу, глюкозу, мальтозу или мальтодекстрин.

35 Настоящее изобретение относится также к контейнеру или набору для перитонеальной терапевтической жидкости, содержащему по крайней мере одну камеру с жидкостью, при этом жидкость по крайней мере в одной камере содержит упомянутое выше соединение в солюбилизованном состоянии.

Контейнер или набор для перитонеальной терапевтической жидкости может
40 содержать по крайней мере две камеры, в которых после смешивания образуется перитонеальная терапевтическая жидкость, как определено выше, при этом по крайней мере одна из камер содержит солюбилизованный ВСА, как упомянуто выше.

Контейнер или набор для перитонеальной терапевтической жидкости может содержать по крайней мере две камеры, в которых после смешивания образуется
45 перитонеальная терапевтическая жидкость, как определено выше, при этом по крайней мере одна из камер содержит нерастворенный ВСА (например, в форме порошка), как упомянуто выше, который можно солюбилизовать при контактировании с жидкостью из другой камеры непосредственно перед применением.

Контейнер или набор для перитонеальной терапевтической жидкости может содержать одну или несколько камер, при этом по крайней мере одна камера содержит часть раствора для диализа, включающую осмотический агент, такой как глюкоза, мальтодекстрин или другие сахара или сахарные полимеры, аминокислоты, циклодекстрины, полиэтиленгликоли (PEGs) или другие осмотические усилители, или производные таких осмотических усилителей или смеси соединений описанных осмотических агентов и/или их производные.

Контейнер или набор для перитонеальной терапевтической жидкости может содержать одну или несколько камер, при этом по крайней мере одна камера содержит ВСА, как описано выше, в сухой или солюбилизированной форме, например, в виде части раствора для диализа, содержащего ВСА в солюбилизированном составе.

Контейнер или набор для перитонеальной терапевтической жидкости можно использовать для перитонеального диализа.

ВСА по настоящему изобретению предпочтительно представляет собой полифенольное соединение или его производное, которое характеризуется снижением связанной с PDF цитотоксичности. ВСА также включают метаболизированные производные полифенольных соединений, которые проявляют снижающую цитотоксичность активность в присутствии жидкостей для перитонеального лечения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

Ниже приведено описание других вариантов осуществления настоящего изобретения.

Термин "полифенольное соединение" означает соединения, содержащие по крайней мере две фенольные гидроксильные группы. Другими словами, полифенольные соединения содержат по крайней мере две гидроксильные группы, которые присоединены к одному или более ароматическим кольцам.

Термин "гликозид полифенольного соединения", используемый в данном контексте, означает полифенольное соединение, к которому через гликозидную связь присоединен сахарный остаток. Сахарный остаток предпочтительно связан с гидроксильной группой полифенольного соединения через гликозидную связь, при этом образуется остаток ацетала сахара. Сахарный остаток может являться моносахаридом, дисахаридом, трисахаридом или олигосахаридом. В составе гликозида полифенольного соединения один или более сахарных остатков может быть связан с полифенольным соединением, соответственно, предпочтительно через одну или более гидроксильных групп.

Термин "повышающие биосовместимость агенты" ("ВСА"), предпочтительно используемый в настоящем изобретении, означает полифенольное соединение, метаболит полифенольного соединения, который образуется в результате метаболизации в организме человека или животного, соль полифенольного соединения, гликозид полифенольного соединения, производные указанных соединений или полифенольное соединение, которое химически присоединено к солюбилизирующему остатку, такое как пегилированное полифенольное соединение. Таким образом, в настоящем изобретении вышеупомянутое соединение обозначено также как ВСА.

Предпочтительными ВСА являются стильбеноиды и их производные, более предпочтительными являются ресвератрол и его производные, такие как пицеид (полидатин), глюкозиды пицеида, пицеатаннол и птеростильбен.

ВСА по настоящему изобретению могут включать снижающие цитотоксичность агенты или характеризоваться как снижающие цитотоксичность агенты. Полифенолы и их производные, предпочтительно стильбеноиды и их производные, более предпочтительно ресвератрол и его производные, такие как пицеид, глюкозиды пицеида, пицеатаннол и птеростильбен, или солюбилизированные полифенолы и их производные,

которые можно модифицировать при комплексообразовании с солубилизирующими агентами, такими как циклодекстрины, или модифицировать при конъюгации с высоко растворимыми молекулами, предпочтительно конъюгированными с полиэтиленгликолем (PEG) дополнительно включены в объем ВСА, как определено в настоящем описании.

Как указано выше, полиэтиленгликоль (PEG) или производное PEG, такое как mPEG могут представлять собой ВСА сами по себе.

PEG, который используют для связывания с другими ВСА, можно активировать. Активация предпочтительно означает, что PEG содержит функциональную группу, которая обеспечивает связывание с другим соединением. Примеры приведены ниже.

В настоящем описании термины "полиэтиленгликоль 600", "полиэтиленгликоль 1000", "полиэтиленгликоль 1450", "полиэтиленгликоль 3350" означают линейные стандартные и выпускаемые фирмами полиэтиленгликоли, например такие как Carbowax PEGs.

Для присоединения PEG к полифенолу, предпочтительно к стильбеноиду, более предпочтительно к ресвератролу, пицеиду или глюкозиду пицеида, PEG должен быть ковалентно присоединен к ВСА, что называется пегилированием. Чтобы осуществить пегилирование, необходимо активировать PEG. Например, "активированные PEG" могут быть присоединены к полифенольным соединениям, что можно использовать в качестве средств присоединения повышающей биосовместимость добавки к фиксированным подложкам или солубилизации их в водных жидкостях. Коммерчески

доступные примеры "активированных PEG" включают:

гидразид метокси-PEG: $\text{CH}_3\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{NH}_2$,
 гидрохлорид амина метокси-PEG: $\text{CH}_3\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2\text{HCl}$,
 пропиональ метокси-PEG: $\text{CH}_3\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CHO}$,
 тиолы метокси-PEG: $\text{CH}_3\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SH}$,
 винилсульфон метокси-PEG: $\text{CH}_3\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$,
 малеимид метокси-PEG,
 нитрофенилкарбонат метокси-PEG: $\text{CH}_3\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$,
 сукцинимидилкарбонат метокси-PEG,
 сукцинимидилкарбонаткарбоксиметилловый эфир метокси-PEG,
 сукцинимидилкарбоновый эфир метокси-PEG,
 сукцинимидилкарбоксипентилловый эфир метокси-PEG,
 аминоклирированные PEG: $\text{CH}_3\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-(\text{CH}_2)_n'-\text{NH}_2$.

Термин "перитонеальная терапевтическая жидкость" (PTF), использованный в настоящем изобретении, означает жидкость, которую можно использовать для лечения брюшной полости. Лечение брюшной полости включает, например, перитонеальное питание, перитонеальный диализ, перитонеальную детоксификацию в случае печеночной недостаточности или злоупотребления лекарственными препаратами или наркотиками, лечение первичного и вторичного рака брюшной полости, лечение инфекций брюшной полости и перитонита, пред- или послеоперационное лечение брюшной полости, или перитонеальное введение при системном лечении. Термин "перитонеальная жидкость для диализа" (PDF) означает "перитонеальную терапевтическую жидкость" (PTF), которую используют для перитонеального диализа.

Перитонеальное лечение проводят при введении перитонеальной терапевтической жидкости в брюшную полость. В качестве активного ингредиента перитонеальная терапевтическая жидкость может содержать полифенольное соединение, метаболит полифенольного соединения, который образуется в результате метаболизации в организме человека или животного, или гликозид полифенольного соединения, или производное указанных соединений. Другие возможные ингредиенты описаны в

настоящем описании.

Термины "перитонеальная терапевтическая жидкость" (PTF) и "перитонеальная жидкость для диализа" (PDF), предпочтительно используемые в настоящем изобретении, означают водный раствор, содержащий физиологические количества различных электролитов при концентрации, сопоставимой с концентрацией в крови.

Перитонеальная терапевтическая жидкость (PTF) может содержать один или более следующих компонентов:

- натрий, предпочтительно в количестве от (приблизительно) 90 до (приблизительно) 150 мЭкв/л,

- калий, предпочтительно в количестве от (приблизительно) 0 до (приблизительно) 5 мЭкв/л,

- кальций, предпочтительно в количестве от (приблизительно) 0 до (приблизительно) 6 мЭкв/л,

- магний, предпочтительно в количестве от (приблизительно) 0 до (приблизительно) 4 мЭкв/л,

- эквивалент щелочного металла, такой как лактат, ацетат, цитрат, бикарбонат или фосфат, предпочтительно в количестве от (приблизительно) 25 до (приблизительно) 50 мЭкв/л,

Эквиваленты щелочных металлов могут также называться рН буферными веществами. PTF по настоящему изобретению могут содержать лактат при концентрации от 10 до 100 мМ и/или бикарбонат при концентрации от 5 до 100 мМ или другие физиологически приемлемые рН буферные вещества,

- "осмотический агент", такой как глюкоза и мальтодекстрин или другие моно- и/или полимерные сахара, аминокислоты, циклодекстрины, PEG и или другие биосовместимые соединения, которые можно вводить при концентрациях, достаточных для повышения осмоляльности, производные таких соединений и смеси указанных соединений и/или их производных, предпочтительно при общей концентрации от 0,5 до 20 мас. %.

Стандартными используемыми осмотическими агентами являются соли, глюкоза, декстроза или олигосахариды, полученные при частичном гидролизе полисахаридов и их производных, предпочтительно при концентрациях от 0,5 до 20%. Другие осмотические агенты включают полимеры глюкозы, моно- и мультимеры аминокислот, циклодекстрины, PEG или белки или их композиции.

"Перитонеальную терапевтическую жидкость" (PTF) или "перитонеальную жидкость для диализа" (PDF) вводят и удерживают в брюшной полости пациента, которому необходимо такое лечение или диализ в течение обычно от 1 до 24 ч. После завершения лечения жидкость удаляют из брюшной полости пациента.

Перитонеальные терапевтические жидкости предпочтительно содержат один или смесь нескольких "осмотических агентов" для обеспечения физиологического осмотического давления. В случае растворов для перитонеального диализа во многих случаях осмоляльность превышает физиологическую осмоляльность, чтобы обеспечить удаление жидкости и низкомолекулярных "продуктов жизнедеятельности" из крови пациента в диализат. PDF обычно используют при осмоляльности приблизительно от 280 до 500 мОсм/кг.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения перитонеальная терапевтическая жидкость содержит один или более сахаридов, при этом сахарид может представлять собой моносахарид, дисахарид, олигосахарид или полисахарид или их любую смесь, предпочтительно моно- или олигосахарид, который является компонентом PTF. В настоящем изобретении было установлено, что растворимость и стабильность

полифенольного соединения, метаболита полифенольного соединения, соли или производного полифенольного соединения, такого как гликозид полифенольного соединения или производного указанных соединений, можно повесить при включении в состав перитонеальной терапевтической жидкости одного моно- и/или олигосахарида или их смеси. Предпочтительные сахараиды выбирают из биологически метаболизируемых или биологически неактивных сахаридов, таких как фруктоза, глюкоза, сахароза, мальтоза или декстрины. Другой вариант осуществления настоящего изобретения, который относится к сахараидам, описан в следующих абзацах.

Максимальная молекулярная масса сахараида предпочтительно составляет 50 кДа. 1 Да (дальтон) соответствует 1 г/моль. Более предпочтительно молекулярная масса находится в интервале от 90 Да до 50 кДа. Указанная молекулярная масса представляет собой интервал молекулярных масс молекул, присутствующих в сахараиде. Сахарида может представлять собой смесь сахаридов с цепями разной длины (различное число моносакхаридных звеньев). Таким образом, молекулярно-массовое распределение сахараида предпочтительно находится в интервале от 90 Да до 50 кДа.

Молекулярная масса олиго/полисахаридов может изменяться в широком интервале:

В одном варианте молекулярная масса по крайней мере одного сахараида составляет от 90 Да до 500 Да (1 Да соответствует 1 г/моль).

В другом варианте молекулярная масса по крайней мере одного сахараида составляет от 90 Да до 1,5 кДа.

В еще одном варианте молекулярная масса по крайней мере одного сахараида составляет от 1,5 кДа до 50 кДа.

В другом варианте молекулярная масса по крайней мере одного сахараида составляет от 350 Да до 50 кДа.

Как указано выше, сахараид может представлять собой моносакхарид, дисахарид, олигосахарид или полисахарид, при этом олиго- или полисахарид может представлять собой смесь различных моно-, ди-, олиго- и/или полисахаридов. Полисахарид предпочтительно включает вплоть до 500 моносакхаридных звеньев или состоит из них.

Моносакхарид можно выбирать из триозы, такой как глицеральдегид и глюцерон, тетрозы, такой как эритроза, треоза и эритрулоза, пентозы, такой как рибоза, арабиноза, ксилоза, ликсоза, рибулоза и ксилулоза, или гексозы, такой как аллоза, альтроза, глюкоза, манноза, гулоза, идоза, галактоза, талоза, психоза, фруктоза, сорбоза и тагатоза, и моносакхарид может быть определен как сахараид с молекулярной массой приблизительно от 90 до 200 Да.

Сахарида можно выбирать из производных моносакхаридов, таких как аминокликозиды, такие как глюкозамин, галактозамин, N-ацетилглюкозамин, N-ацетилгалактозамин, которые могут находиться в сульфированной форме в различной степени или в несulfированной форме.

Моносакхарид кроме того выбирают из уроновых сахаров, таких как глюкороновая кислота или идуроновая кислота.

Дисахарид можно выбирать из сахарозы, гентибиулозы, ламинарибиозы, гентибиозы, рутинулозы, ксилулозы, трегалозы, β , β -трегалозы, α , β -трегалозы, лактулозы, софорозы, лактозы, целлобиозы, цитобиозы или из восстанавливающих α -дисахаридов, таких как мальтоза, койбиоза, нигероза, изомальтоза, тураноза, мальтулоза, палатиноза (изомальтулоза), маннобиоза, мелибиоза, мелибийлоза, рутиноза. Такой дисахарид может быть определен как сахараид с молекулярной массой приблизительно от 150 до 400 Да.

Термин "дисахарид" может также включать гликозаминогликан-дисахарида,

предпочтительно глюкозаминоглюкан-дисахариды, состоящие из аминоглюкозида и моносахарида, которые можно получить в ацетилированной или сульфированной формах разной степени.

Олигосахарид может представлять собой трисахариды или сахариды с высокой степенью полимеризации, которые выбирают из олигомера упомянутых выше сахаридов, продукта частичного гидролиза линейного или разветвленного гомополисахарида, такого как амилоза, амилопектин, фруктан, такой как инулин, глюкан, галактан и маннан, целлюлоза, аравийская камедь, амилоза, амилопектин, гликоген, декстран и гемицеллюлоза, продукта частичного гидролиза гетерополисахарида, такого как гемицеллюлоза, арабиноксилоза или пектин, или продукта частичного гидролиза смешанного полисахарида, такого как крахмал.

В более конкретном варианте осуществления настоящего изобретения олигосахарид может представлять собой α -глюкан, предпочтительно восстанавливающий α -глюкан со степенью полимеризации 3 или более, например, но не ограничиваясь только ими, изомальтотриозу, нигеротриозу, мальтотриозу, мелезитозу, мальтотриулозу, раффинозу, кестозу, мальтодекстрины различной молекулярной массы или другие продукты гидролиза α -глюканов, такие как декстран, гликоген, пуллулан, флоридский крахмал, крахмалы, амилоза, амилопектин, гидролизованные крахмалы и их смеси, предпочтительно с молекулярной массой в интервале от 300 Да до 300 кДа.

Термин "сахарид" также включает производные сахариды. Таким образом, сахарид может представлять собой производное сахариды, такое как окисленный сахарид, такой как сахаристая кислота, или другой кислотный сахарид, сахарид, содержащий сульфэфирные группы, дезоксисахарид, ацетилированный сахарид или амилированный сахарид или соответствующие гомо- и гетеро-олигосахариды.

Термин "сахарид" может также включать олиго- и/или полисахариды, состоящие из глюкозаминоглюкан-дисахаридов, которые также называют гликозаминогликаны или мукополисахариды.

В конкретном варианте осуществления настоящего изобретения используют α -глюкозаминогликаны, такие как гепарины.

В одном варианте сахарид выбирают из глюкозы, фруктозы, сахарозы, мальтозы, их гомоолигомеров, их гетероолигомеров или их смесей.

В другом варианте сахарид выбирают из глюкозы, икодекстрина или их смеси.

В еще одном варианте сахарид выбирают из восстанавливающего α -глюкана и/или восстанавливающего производного α -глюкана, например, но не ограничиваясь только ими, из гепарина или производного гепарина и одного или нескольких моно- и димеров сахариды.

Термин "олигосахариды", используемый в данном контексте, включает сахариды, содержащие от 3 до 500 моносахаридных звеньев, предпочтительно от 3 до 300 моносахаридных звеньев. Согласно другому определению, молекулярная масса олигосахаридов и полисахаридов составляет от 250 Да до 50 кДа. Предпочтительно олигосахарид означает сахариды, включающие от 3 до 20 моносахаридных звеньев. Предпочтительно полисахарид означает сахариды, включающие от 21 до 500 моносахаридных звеньев.

Икодекстрин, который представляет собой тип мальтодекстрина или который можно получить из мальтодекстрина, является полидисперсной смесью полимеров с варьирующимися длинами цепей (от 2 до 300 соединенных молекул глюкозы, что соответствует молекулярной массе от 350 до 50 кДа) и характеризуется как среднечисловой (M_n), так и средневесовой молекулярной массой (M_w). Среднечисловая

молекулярная масса икодекстрина составляет от 5000 до 6500 Да, а средневесовая молекулярная масса икодекстрина составляет от 13000 до 19000 Да (Garcia-Lopez et al., Peritoneal Dialysis International, 29, 370).

Как и для олигосахаридов, средневесовая молекулярная масса полисахаридов очень гетерогена. Например, M_w (определенная методом Берри) крахмала из восковидной кукурузы составляет $2,27 \times 10^8$ Да, восковидного риса $8,9 \times 10^7$ Да, маниока $5,7 \times 10^7$ Да, ксилона V $2,7 \times 10^7$ Да, ксилона VII $4,8 \times 10^6$ Да и картофельной амилозы $1,9 \times 10^5$ Да (Yokoyama et al., Cereal chemistry, 75, 530).

В некоторых вариантах предлагаются искусственные полисахариды в составе "спортивных энергетиков" с молекулярной массой до 700 кДа.

По крайней мере один сахарид может присутствовать при общей концентрации $\geq 0,02$ мас. % (200 мг/л). Показано, что такая низкая концентрация повышает стабильность полифенола.

По крайней мере один сахарид может присутствовать при общей концентрации $\geq 0,75$ мас. % (7,5 г/л). Показано, что такая концентрация повышает стабильность и/или растворимость полифенола.

По крайней мере один сахарид может присутствовать при общей концентрации $\geq 2,4$ мас. %. Показано, что такая концентрация также повышает стабильность и/или растворимость полифенола.

По крайней мере один сахарид может присутствовать при общей концентрации ≥ 5 мас. %. Показано, что такая концентрация также повышает стабильность и/или растворимость полифенола.

По крайней мере один сахарид может присутствовать при общей концентрации $\geq 7,5$ мас. % (75 г/л). Показано, что такая концентрация также повышает стабильность и/или растворимость полифенола.

По крайней мере один сахарид может присутствовать при общей концентрации ≥ 20 мас. % (200 г/л). Показано, что такая концентрация также повышает стабильность и/или растворимость полифенола.

Верхний предел концентрации по крайней мере одного сахара предпочтительно составляет концентрацию насыщения. Другие возможные верхние пределы, которые можно комбинировать с нижними пределами по данному описанию, составляют 45, 40 и 30 мас. %.

В более конкретном варианте по крайней мере один сахарид молекулярной массы от 90 до 500 Да присутствует при общей минимальной концентрации $\geq 0,02\%$ (200 мг/л), повышая растворимость и/или стабильность полифенолов.

В более конкретном варианте по крайней мере один сахарид молекулярной массы от 90 до 500 Да присутствует при общей минимальной концентрации $\geq 0,75\%$ (7,5 г/л), повышая растворимость и/или стабильность полифенолов.

В другом конкретном варианте по крайней мере один сахарид молекулярной массы от 90 до 500 Да присутствует при общей минимальной концентрации $\geq 7,5\%$ (75 г/л), повышая растворимость и/или стабильность полифенолов.

В более конкретном варианте по крайней мере один сахарид молекулярной массы от 350 Да до 50 кДа присутствует при общей концентрации $\geq 0,02$ мас. % (200 мг/л) минимально, повышая растворимость и/или стабильность полифенолов.

В другом конкретном варианте по крайней мере один сахарид молекулярной массы от 350 Да до 50 кДа присутствует при общей концентрации $\geq 0,2$ мас. % (2 г/л), повышая растворимость и/или стабильность полифенолов.

В еще одном конкретном варианте по крайней мере один сахарид молекулярной

массы от 350 Да до 50 кДа присутствует при общей концентрации ≥ 2 мас. % (20 г/л), повышая растворимость и/или стабильность полифенолов.

В другом конкретном варианте по крайней мере один сахарид молекулярной массы от 350 Да до 50 кДа присутствует при общей концентрации ≥ 5 мас. % (50 г/л), повышая растворимость и/или стабильность полифенолов.

В еще одном конкретном варианте по крайней мере один сахарид молекулярной массы от 350 Да до 50 кДа присутствует при общей концентрации $\geq 7,5$ мас. % (75 г/л), повышая растворимость и/или стабильность полифенолов.

Можно использовать различные концентрации по крайней мере одного сахара. Если присутствуют более одного сахара, т.е. более одного типа сахара, то концентрация соответствует общей концентрации всех сахаридов в растворе.

Если в данном описании концентрации приведены в массовых процентах, то 1 мас. % соответствует 10 г/л.

Концентрация указанного моно- или олигосахарида, составляющая 0,02% (200 мг/л), значительно повышает стабильность полифенола. Концентрация $\geq 0,75\%$, предпочтительно $\geq 7,5\%$, более предпочтительно $\geq 20\%$ сахаридов, предпочтительно молекулярной массы от 50 Да до 1,5 кДа, повышает стабильность и растворимость полифенола. Концентрация $\geq 0,02\%$ (200 мг/л), предпочтительно $\geq 0,75\%$ (7,5 г/л), более предпочтительно $\geq 2,4\%$ (24 г/л), еще более предпочтительно $\geq 5\%$ (50 г/л) повышает растворимость и стабильность полифенолов.

Интервалы концентрации сахара можно комбинировать с любыми концентрационными интервалами, описанными в данном контексте для ВСА. Сахар может также выполнять функцию осмотического агента, как описано в данном контексте. Сахар связан нековалентной связью с ВСА, т.е. с агентом, снижающим цитотоксичность. Сахар предпочтительно представляет собой растворимый компонент РТФ.

Растворимость полифенольных ВСА можно также повысить с использованием аминокислот и, следовательно, такие ВСА можно использовать в перитонеальных терапевтических или диализных растворах, содержащих аминокислоты. Следовательно, перитонеальная терапевтическая жидкость может содержать по крайней мере одну аминокислоту. Одна или более аминокислот может присутствовать индивидуально или в виде смесей при концентрациях от 0,01 до 10% в терапевтических жидкостях или при более высоких концентрациях при получении высоко концентрированных ВСА.

В настоящем изобретении предлагаются перитонеальные терапевтические жидкости (РТФ), включающие повышающие биосовместимость агенты (ВСА), как описано ниже.

Повышающие биосовместимость агенты предпочтительно используют при концентрациях от 0,001 мг/л до 5 г/л в составе раствора для диализа, более предпочтительно при концентрации от 0,001 мг/л до 1 г/л и наиболее предпочтительно при концентрации от 0,01 до 500 мг/л.

Концентрацию ВСА согласно настоящему изобретению предпочтительно измеряли через 1 ч после перемешивания при комнатной температуре (которая составляла предпочтительно 20-23°C, более предпочтительно 22°C), прежде всего если ВСА представляет собой полифенольное соединение, метаболит полифенольного соединения, который получают после метаболизации в организме человека или животного, соль полифенольного соединения, гликозид полифенольного соединения или производные указанных соединений. Таким образом, концентрации указанного соединения соответствуют растворимости, измеренной через 1 ч после перемешивания при комнатной температуре. Концентрацию измеряют в РТФ по настоящему изобретению.

Таким образом, ВСА можно растворить в воде. Предпочтительно могут присутствовать другие ингредиенты РТФ, которые были перечислены в настоящем описании. Если специально не указано, или если не указано иное, продолжительность перемешивания составляет 1 ч. В некоторых случаях используют другую продолжительность перемешивания, такую как 12 ч. Тот факт, что растворимость после перемешивания в течение 1 ч не может быть равна максимальной или абсолютной концентрации, можно проиллюстрировать на примере того, что концентрация ресвератрола через 1 ч после перемешивания составляет от 10 до 15 мг/л, а через 12 ч превышает 24 мг/л.

Повышающие биосовместимость агенты (ВСА) могут представлять собой полифенолы, предпочтительно стильбеноиды, такие как ресвератрол или его производные, предпочтительно глюкозиды стильбеноидов, такие как пицеид или глюкозиды пицеида, пицеатаннол или птеростильбен, или солюбилизованные с использованием комплексообразования полифенолы, такие как комплексы циклодекстрина и полифенола, или с использованием конъюгации с высокорастворимым соединением, таким как РЕГ, которая приводит к образованию пегилированных полифенолов, предпочтительно пегилированных стильбеноидов, более предпочтительно пегилированных ресвератрола, пицеида, глюкозида пицеида, пицеатаннола или птеростильбена.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения предлагается РТФ, включающая любую комбинацию описанных выше ВСА.

В еще одном варианте предпочтительно, чтобы РТФ представляла собой перитонеальную жидкость для диализа.

В одном варианте один ВСА или множество ВСА в комбинации присутствуют в концентрации от 0,001 мг/л до 5 г/л. Авторы настоящего изобретения неожиданно установили, что эти ВСА или комбинации ВСА снижают цитотоксичность широко распространенных перитонеальных жидкостей для диализа, тем самым повышая биосовместимость РТФ.

В предпочтительном варианте один ВСА или множество ВСА в комбинации присутствуют в концентрации от 0,001 до 1 г/л. Авторы настоящего изобретения неожиданно установили, что эти ВСА или комбинации ВСА снижают цитотоксичность широко распространенных перитонеальных жидкостей для диализа, тем самым повышая биосовместимость РТФ.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения один ВСА или множество ВСА в комбинации присутствуют в концентрации от 0,01 мг/л до 500 мг/л.

Авторы настоящего изобретения неожиданно установили, что эти ВСА или комбинации ВСА снижают цитотоксичность широко распространенных перитонеальных жидкостей для диализа, тем самым повышая биосовместимость РТФ.

В другом объекте настоящего изобретения предлагается способ получения описанной в данном контексте РТФ с использованием известных в данной области техники методов.

В еще одном объекте предлагается контейнер с перитонеальной терапевтической жидкостью или набор, включающий по крайней мере одно содержащее жидкость отделение, при этом жидкость по крайней мере в одном отделении содержит указанный выше ВСА и ВСА является солюбилизованным. Содержащее жидкость отделение может включать сахарид, как описано ранее, причем сахарид предпочтительно выбирают из глюкозы, альфа-глюкана, ди-, три- или олигомеров глюкозы, мальтодекстрина, икодекстрина или гидролизата альфа-глюкан-полисахарида с более высокой средней молекулярной массой или их смесей. В этом объекте контейнер или

набор с раствором для перитонеального диализа может содержать ВСА, солюбилизированный в РТФ, или в одной из жидкостей, составляющих конечную РТФ.

В другом объекте предлагается контейнер или набор с перитонеальной терапевтической жидкостью, включающий по крайней мере два отделения, так же называемый многокамерный контейнер, где по крайней мере одно отделение содержит указанный ранее ВСА, а ВСА может находиться в твердой форме или в виде жидкого раствора, в солюбилизированной форме или в форме суспензии. По крайней мере одно отделение включает солюбилизированный ВСА в концентрированной форме.

Многокамерный контейнер предпочтительно включает по крайней мере одно сухое отделение, содержащее один или несколько ВСА в твердой форме, предпочтительно в порошкообразной форме, предназначенный для солюбилизации непосредственно перед применением в перитонеальных жидкостях для диализа. По крайней мере одно другое отделение может включать жидкость. Твердый ВСА в первом отделении можно солюбилизовать при контактировании с жидкостью из одного другого отделения непосредственно перед применением. Жидкость из одного другого отделения может содержать сахарид, как описано выше, при этом сахарид предпочтительно выбирают из глюкозы, мальтодекстрина или их смесей, или одного из других сахаридов, как указано ранее.

В еще одном объекте описан контейнер или набор РТФ, включающий одно или множество отделений, где по крайней мере одно отделение содержит часть раствора для диализа, включающего глюкозу, мальтодекстрин, аминокислоты, PEG, циклодекстрины или альтернативные осмотические факторы или производные таких осмотических факторов, или смесей любых таких соединений, в растворе для диализа, как описано выше.

В другом объекте многокамерный контейнер или набор может содержать по крайней мере одно отделение, содержащее осмотический фактор, полученный из сахара или полисахарида в кислотных условиях (рН от 1 до 6). Контейнер или набор могут также характеризоваться тем, что по крайней мере одно второе отделение содержит другую часть раствора для диализа при основном рН, в результате при смешивании с жидкостью из первого отделения образуется РТФ при рН от 6,5 до 8, предпочтительно от 6,8 до 7,5.

Молекулярную массу согласно настоящему изобретению измеряют предпочтительно с использованием гелъпроникающей хроматографии (ГПХ), предпочтительно ГПХ с детектированием по светорассеянию и показателю преломления (GPC-RI-MALLS).

Число полисахаридных звеньев, которое соответствует степени полимеризации, можно определять этими методами. Более подробно, но не ограничиваясь перечисленным, способ описан в разделе Примеры.

Краткое описание фигур

Фиг. 1. При сравнительном исследовании PDF через 48 ч наблюдается снижение конверсии резазурина в реоруфин.

Фиг. 2. Результаты конверсии резазурина в реоруфин, ресвератрол, полидатин, PEG, раствор PD #1.

Фиг. 3. Результаты конверсии резазурина в реоруфин, ресвератрол, полидатин, PEG, раствор PD #2.

Фиг. 4. Результаты конверсии резазурина в реоруфин, ресвератрол, полидатин, PEG, раствор PD #3.

Фиг. 5. Результаты с использованием контрольной среды.

Фиг. 6. Результаты конверсии резазурина в реоруфин, ресвератрол в различных

растворах PD.

Фиг. 7. Результаты конверсии резазурина в реоруфин, пицеатаннол в различных растворах PD.

Фиг. 8. Результаты конверсии резазурина в реоруфин, птеростильбен в различных растворах PD.

Фиг. 9 а, б. Результаты конверсии резазурина в реоруфин, пицеид в различных растворах PD.

Фиг. 10. Результаты конверсии резазурина в реоруфин, кофеиновая кислота в различных растворах PD.

Фиг. 11. Результаты конверсии резазурина в реоруфин, лютеолин в различных растворах PD.

Фиг. 13. Результаты перитонеальной экспрессии VEGF у крыс Sprague-Dawley после перитонеального диализа (PD) в течение 2-4 недель с использованием раствора PD #4 в отсутствии или присутствии ресвератрола 40 мкМ (средние концентрации и стандартные отклонения).

Следующие примеры иллюстрируют варианты осуществления настоящего изобретения.

ПРИМЕРЫ

Измерение молекулярных масс

Сахариды растворяли в сверхчистой воде до концентрации 0,5 мас./об. %. Растворы нагревали при 95°C в течение 30 мин. Полимеры анализировали с использованием следующих приборов: система Alliance chromatography (Waters corporation, Milford, Массачусетс, США), детектор светорассеяния DAWN-EOS (Wyatt Technology, Санта Барбара, США) при $\lambda_0=658$ нм и 16 детекторов в интервале углов от 14,4 до 163,3°, проточная ячейка К5. Полимеры фракционировали на предколонке и трех колонках с интервалом разделения $300-10^4$, $5 \times 10^4-2 \times 10^6$ и 10^6-10^8 (SUPREMA-Gel, PSS Polymer Standards Service GmbH, Майнц, Германия). На колонку наносили 100 мкл раствора. Фракционирование проводили при температуре 30°C и скорости потока 0,8 мл/мин с использованием в качестве элюента 0,05 М NaNO₃. Для анализа распределения по молекулярным массам в образцах использовали программу Astra V 5.1.8.0 (фирмы Wyatt Technology, Санта Барбара, США). Для измерения молекулярной массы других соединений в отличии от сахаридов можно использовать аналогичную процедуру.

Растворы для диализа

Согласно настоящему изобретению предлагаются перитонеальные жидкости для диализа, характеризующиеся осмоляльностью, достаточной для обеспечения диффузии воды и продуктов жизнедеятельности через брюшину после вливания перитонеальной жидкости для диализа в брюшную полость пациента. Кроме осмотического агента или комбинации осмотических агентов предлагаемая перитонеальная жидкость для диализа содержит некоторые количества различных физиологически важных электролитов в концентрациях, сравнимых с их концентрациями в плазме. Пригодная перитонеальная жидкость для диализа описана выше в настоящей заявке.

Таблица 1

Раствор для PD	PD#1 StaySafe®	PD#2 Physioneal®	PD#3 Extraneal®	PD#4 StaySafe®
Осмоляльность (мОсм/кг)	346	485	284	486
Осмотический агент (%) мас./об.	Glu 1,25	Glu 3,86	Ico 7,5	Glu 4,25
Натрий (мЭкв/л)	132	132	133	132
Кальций (мЭкв/л)	3,5	1,75	3,5	3,5
Магний	0,5	0,25	0,5	0,5
Хлорид	96	101	96	96
Лактат	40	10	40	40
Бикарбонат		25		
	pH5,5	pH7	pH5,5	pH5,5
Исследованный BCA	/, R, P, PE	/, R, P, PE	/, R, P, PE Pa,Pt,CA,Lu,De	/, P, Pa,Pt,CA,Lu,De

Описание таблицы 1

Растворы, исследованные для их применения в качестве перитонеальных жидкостей для диализа.

Сокращения: Glu, глюкоза; Ico, икодекстрин; OsAg, осмотический агент; BCA, означает "повышающий биосовместимость агент". Концентрация представлена в % (мас./об.) и мЭкв./кг, осмоляльность в мОсм/кг.

Исследованные BCA:

стильбеноиды: ресвератрол (R), пицеид (полидатин) (P), пицеатаннол (Pa), птеростильбен (Pt), фенолкислота: кофеиновая кислота (CA), флавоноиды: лютеолин (Lu), кверцетин (Qu), делфинидин (De), PEG 1450 Carbowax (PE).

Описание таблицы 1

Растворы, исследованные для их применения в качестве растворов для PD. Сокращения Glu, глюкоза, Ico, икодекстрин, OsAg, осмотический агент, BCA, добавленный повышающий биосовместимость агент. Концентрация представлена в % (мас./об.) и мЭкв./кг, осмоляльность в мОсм/кг. Исследованные BCA: R ресвератрол, P пицеиданд PE PEG 1450 Carbowax.

В таблице 1 представлено сравнительное исследование перитонеальных жидкостей для диализа по их действию на снижение цитотоксичности при добавлении в растворы PD исследованных BCA при различных концентрациях.

Раствор StaySafe 1.25 был выбран для демонстрации влияния кислотного значения pH при низких концентрациях глюкозы в окружении высококонцентрированного лактатного буферного раствора. Physioneal 3.86 был выбран для демонстрации влияния высоких концентраций глюкозы при физиологическом значении pH в окружении низкоконцентрированного лактатного буферного раствора. Раствор StaySafe 4.25 был выбран для демонстрации совместного влияния кислотного значения pH и высокой концентрации глюкозы. Extraneal был выбран для сравнения различий в действии глюкозы и мальтодекстрина при кислотном значении pH и высокой концентрации лактата.

В примерах показано, что при добавлении специально выбранных BCA повышается биосовместимость современных коммерческих PDFs. Специалистам в данной области

техники представляется очевидным, что добавление таких «повышающих биосовместимость агентов» будет повышать долгосрочную биосовместимость любой перитонеальной терапевтической жидкости и/или жидкости для диализа, более подробно таких растворов, которые содержат осмотические агенты на основе сахара и/или полимерно-модифицированного сахара или т.п., что будет наблюдаться даже в случаях и моделях, когда определенные растворы для диализа не проявляют немедленную цитотоксичность и/или очень низкий уровень формирования конечных продуктов усиленного гликозилирования (AGE).

Растворы исследовали в ходе различных экспериментов по токсичности в отсутствии или в присутствии специально выбранных ВСА, чтобы продемонстрировать, что ВСА, предложенные в настоящем изобретении, снижают цитотоксические побочные эффекты и тем самым повышают биосовместимость по сравнению с эталонными растворами, не содержащими такие ВСА.

Токсичность

В следующих экспериментах проводили сравнение цитотоксичности эталонных растворов в отсутствии или присутствии ВСА по настоящему изобретению, чтобы продемонстрировать повышение биосовместимости растворов для диализа в присутствии ВСА по настоящему изобретению.

Примеры 1, 2, 3 и 4

Экспериментальное сравнение различных растворов для диализа в отношении их действия на перитонеальные мезотелиальные клетки с использованием следующего протокола

Клеточная культура, методика эксперимента

Перитонеальные мезотелиальные клетки человека (НРМС) получали на фирме Zen Bio Inc. и культивировали во флаконах для клеточных культур с использованием сред фирмы-производителя. В фазе, близкой к конfluентности, клетки НРМС собирали с помощью трипсинизации, высевали в 96-луночные планшеты для тканевых культур с коллагеновым покрытием (Corning) и выдерживали в течение ночи для адгезии. Среду заменяли при двукратном разведении раствором для диализа через 48-72 ч.

Жизнеспособность клеток оценивали методом анализа с использованием резазурина Promega по протоколу фирмы-производителя. Живые клетки являются метаболически активными и способны восстанавливать нефлуоресцентный краситель, резазурин, с образованием интенсивно-флуоресцентного красителя, резорурфина. Выход флуоресценции пропорционален числу живых клеток в широком интервале концентраций. Такая взаимосвязь также позволяет рассчитывать степень пролиферации клеток, способных к последующему делению. Резазурин эффективно восстанавливается в митохондриях, что позволяет использовать его для оценки митохондриальной метаболической активности. Для определения зависимости ответа от дозы строят график зависимости относительной жизнеспособности от концентраций исследуемых образцов.

В случае пицеида, уровень внутриклеточного АТФ определяли методом СТГ. Для этого, среду удаляли из всех лунок отсасыванием, в каждую лунку добавляли 60 мкл реагента СТГ и инкубировали в течение 5 мин при КТ при мягком встряхивании (50 об./мин). Испускаемую в ходе анализа СТГ люминисценцию измеряли с использованием многоканального ридера Victor3 1420. Для оценки взаимосвязи доза-ответ абсолютную люминисценцию (с вычитанием фона) соотносили с отрицательным контролем (среда), и строили график зависимости относительной жизнеспособности от концентраций исследуемых образцов. Для оценки взаимосвязи доза-ответ абсолютную люминисценцию

(с вычитанием фона) соотносили с отрицательным контролем (среда), и строили график зависимости относительной жизнеспособности от концентрации исследуемого образца. Для оценки взаимосвязи доза-ответ абсолютную люминисценцию (с вычитанием фона) делили на величину отрицательного контроля (среда), и строили график зависимости

5 относительной жизнеспособности в присутствии ВСА от концентраций ВСА.

Все анализы проводили в формате двойного повтора с использованием одной и той же клеточной культуры.

Результаты

Пример 1

10 При сравнительном исследовании растворов для PDFs через 48 ч наблюдалось снижение уровня конверсии резазурина до реоруфина, что указывало на снижение жизнеспособности клеток (см. фиг. 1).

Пример 2

15 При добавлении выбранных ВСА по настоящему изобретению наблюдается частичное восстановление уровня конверсии резазурина в реоруфин, что можно интерпретировать как результат сниженной цитотоксичности за счет применения исследованных ВСА. Соединения добавляли в виде 9 разведений (Смакс=50 мкМ) в смеси с исследуемыми растворами для PD или контрольной средой. Инкубацию проводили в течение 48 ч. Результаты с использованием раствора PD #1 представлены на фиг. 2.

20 Ресвератрол улучшает жизнеспособность клеток НРМС до 20%. Пицеид (полидатин) приводит к незначительным улучшениям.

Результаты с использованием раствора PD #2 представлены на фиг. 3.

Ресвератрол улучшает жизнеспособность клеток НРМС до 40%. Пицеид (полидатин) приводит к незначительным улучшениям.

25 Результаты с использованием раствора PD #3 представлены на фиг. 4.

Ресвератрол улучшает жизнеспособность клеток НРМС до 40%. PEG приводит к незначительным улучшениям.

Контрольная среда представлена на фиг. 5.

30 В контрольной среде в отсутствии цитотоксического стресса ресвератрол, пицеид (полидатин) и PEG не оказывают значительного эффекта на жизнеспособность клеток до Смакс.

В заключение следует отметить, что наблюдается сильный эффект ресвератрола по снижению цитотоксичности всех трех исследованных растворов PD и незначительный эффект пицеида. Возможным объяснением относительно низкого эффекта пицеида является тот факт, что пицеид сначала должен превратиться в ресвератрол или другое биологически активное соединение под действием ферментов, присутствующих в брюшной полости. Следовательно, авторам настоящего изобретения необходимо

40 показать сильный эффект пицеида на модели животных. В случае раствора PD #3 наблюдается эффект снижения цитотоксичности с использованием PEG. В своих экспериментах авторы использовали PEG только в качестве контроля и не могут объяснить такое наблюдение.

Пример 3

45 При добавлении выбранного ВСА, ресвератрола, наблюдается частичное восстановление уровня конверсии резазурина в реоруфин, что можно интерпретировать как результат сниженной цитотоксичности за счет применения исследованного ВСА. В этой серии экспериментов ресвератрол добавляли за 5 мин до применения исследуемых растворов в 9 разведениях (Смакс=500 мкМ). Смесь инкубировали в течение 72 ч. Результаты представлены на фиг. 6.

Ресвератрол улучшает жизнеспособность клеток НРМС после их инкубации в растворе PD #1, до 84%. Ресвератрол улучшает жизнеспособность клеток НРМС после их инкубации в растворе PD #2, до 28%. Ресвератрол улучшает жизнеспособность клеток НРМС после их инкубации в растворе PD #3, до 105%.

Пример 4

При добавлении выбранных ВСА, а именно стильбеноидов пицеатаннола (Pa), птеростильбена (Pt), пицеида (полидатин) (P), фенолкислоты кофеиновой кислоты (CA), флавоноидов лютеолина (Lu), делфинидина (De),

наблюдается частичное восстановление уровня конверсии резазурина в реоруфин, или частичное восстановление внутриклеточного уровня АТФ, что можно интерпретировать как результат сниженной цитотоксичности за счет применения исследованных ВСА. Исследуемые образцы анализировали в трех повторах для каждой концентрации. Все анализы проводили в двойном повторе с использованием одной и той же клеточной культуры. Инкубацию проводили в течение 72 ч.

Результаты с использованием пицеатаннола представлены на фиг. 7.

Пицеатаннол улучшает жизнеспособность клеток НРМС при инкубации в растворе PD #3 до 44%, а при инкубации в растворе PD #4 до 40%.

Результаты с использованием птеростильбена представлены на фиг. 8.

Птеростильбен улучшает жизнеспособность клеток НРМС при инкубации в растворе PD #3 до 183%, а при инкубации в растворе PD #4 до 118%.

Результаты с использованием пицеида (полидатин) представлены на фиг. 9а и 9б. В этой серии экспериментов пицеид улучшает жизнеспособность клеток НРМС, измеренную по уровню конверсии резазурина в реоруфин, при инкубации в растворе PD #3 до 32%, а при инкубации в растворе PD #4 до 17% (фиг. 9а). Пицеид улучшает жизнеспособность клеток НРМС, измеренную по восстановлению уровня АТФ, при инкубации в растворе PD #4 до 51%.

Результаты с использованием кофеиновой кислоты представлены на фиг. 10.

Кофеиновая кислота улучшает жизнеспособность клеток НРМС при инкубации в растворе PD #3 до 32%, а при инкубации в растворе PD #4 наблюдается незначительное улучшение жизнеспособности клеток НРМС.

Результаты с использованием лютеолина представлены на фиг. 11.

Лютеолин улучшает жизнеспособность клеток НРМС при инкубации в растворе PD #3 до 56%, а при инкубации в растворе PD #4 до 21%.

Результаты с использованием дельфинидина представлены на фиг. 12.

Делфинидин улучшает жизнеспособность клеток НРМС при инкубации в растворе PD #3 до 57%, но при инкубации дельфинидина в растворе PD #4 в использованных условиях эксперимента улучшение жизнеспособности клеток НРМС не наблюдалось.

В заключение следует отметить, что результаты, полученные в примерах 1-4,

указывают на общий эффект исследованных ВСА по увеличению жизнеспособности клеток НРМС при инкубации в растворах PD. Для большинства ВСА концентрация, соответствующая максимальной активности, находится в интервале от 0,08 мкМ до 18,5 мкМ, но в некоторых случаях наибольшая эффективность наблюдалась при концентрации 167 мкМ или даже 500 мкМ. Специалисту в данной области техники представляется очевидным, что такая вариабельность концентрации, соответствующей наибольшей эффективности, не является удивительной и, по-видимому, связана с различной биодоступностью и связывающей аффинностью. Тем не менее, такой общий эффект такого множества представителей данных классов существующих природных

соединений на одной и той же модели является неожиданным открытием.

Все исследованные соединения (полифенолы) характеризуются некоторым улучшением клеток НРМС при инкубации по крайней мере в одном из 4-х исследованных растворов PD. Все исследованные стильбеноиды (ресвератрол, пицеид, пицеатанол и птеростильбен) повышают жизнеспособность клеток, также как и растворы PD на основе глюкозы и икодекстрина.

Фенолкислота - кофеиновая кислота, и флаваноиды - лютеолин и дельфинидин, в основном улучшают растворы для диализа на основе икодекстрина.

Специалистам в данной области техники представляется очевидным, что модель клеточной токсичности является относительно ненадежной моделью и что измеряемое снижение токсичности клеточной культуры главным образом уже зависит от измеряемой клеточной токсичности. Тем не менее в использованных условиях эксперимента мы наблюдали более высокий общий стресс при воздействии PTFs на основе икодекстрина по сравнению с PTFs на основе глюкозы. Такое значительное изменение токсичности привело к необходимости продемонстрировать активность исследованных соединений в качестве ВСА в широком интервале концентраций. Результаты исследования пицеида свидетельствовали о самой высокой вариабельности всех исследованных соединений. Мы полагаем, что необходимость в метаболизации пицеида, которая зависит от метаболической способности культуральных клеток, может быть причиной такой вариабельности. В примере 4 нам удалось показать воспроизводимую активность пицеида в качестве ВСА в трех различных условиях эксперимента.

Пример 5

Исследования на модели животных проводили, как описано в статье Lee et al., 2012.

Экспериментальная методика

В брюшину самцов крыс Sprague-Dawley устанавливали лапароскопические порты. Через неделю крысам начинали проводить перитонеальный диализ: 10 крысам ежедневно вливали 20 мл раствора #4, при этом 10 крысам вливали 20 мл раствора #4 с добавлением выбранного ВСА (ресвератрола) в течение 2 ч. Через 2-4 недели брюшную полость вскрывали, брюшину извлекали и обрабатывали для экстракции белков. В белковых препаратах определяли концентрацию VEGF (пг/мл) в ткани методом ИФА (набор (Abcam Rat VEGF ELISA, ab100787).

Результаты

Были опубликованы данные о повышенной экспрессии VEGF у человека и на моделях крыс после постоянного перитонеального диализа, которая связана с фиброзом и ангиогенезом в качестве побочных эффектов в ходе продолжительного лечения перитонеальным диализом (Zweers, 2001, Park, 2004). Результаты, полученные в примере 5 (табл. II и фиг. 13), свидетельствуют о том, что добавление выбранных ВСА (ресвератрол) снижает экспрессию VEGF в брюшной полости крыс после лечения стандартной PDF и указывает на улучшенную биосовместимость PDFs, содержащих ВСА, на модели животных.

Таблица II

Экспрессия VEGF в брюшной ткани через 2 или 4 недели перитонеального диализа раствором #4 в отсутствие или присутствии 40 мкМ ресвератрола.

Значения через 2 и 4 недели являлись высоковоспроизводимыми и следовательно, их объединяли для статистического анализа.

Раствор PD	Лечение (недели)	Животное	Концентрация VEGF (пг/мл) в белковом препарате	Статистика
Раствор #4	2	1	81,64	Среднее 95,18 Станд.откл. 20,08
		2	80,21	
		3	93,52	
		4	92,56	
		5	84,42	
	4	6	84,42	
		7	136,91	
		8	95,72	
		9	77,05	
		10	125,32	
Раствор #4 + 40 мкМ Ресвератрол	2	11	50,21	Среднее 60,94 Станд.откл. 10,65
		12	39,99	
		13	70,88	
		14	77,84	
		15	60,12	
	4	16	62,02	
		17	63,71	
Раствор PD	Лечение (недели)	Животное	Концентрация VEGF (пг/мл) в белковом препарате	Статистика
		18	57,91	
		19	68,45	
		20	58,23	
t-критерий значение p				0,00065

Список литературы

Barre, Chen, Cooker, Moberly. Adv Perit Dial. 15:12-6 (1999).

Catalan, Reyer, Egidio, Ortiz. J Am Soc Nephrol. 12(11): 2442-9 (2001).

Ha, Yu, Choi, Cha, Kang, Kim, Lee. Perit Dial Int. 20 Suppl 5:S10-18 (2000).

Konings, Schalkwijk, van der Sande, Leunissen, Kooman. Perit Dial Int.; 25(6):591-5 (2005).

Lee, Kang, Kim, Nam, Paeng, Kim, Li, Park, Kim, Han, Yoo, Kang, Laboratory Investigation 92: 1698-1711 (2012).

Mangram, Archibald, Hupert, Tokars, Silver, Brennan, Arduino, Peterson, Parks, Raymond, McCullough, Jones, Wasserstein, Kobrin, Jarvis. Kidney International, Vol. 54 pp. 1367-1371

(1998).

Park, Lee, Kim, Kim, Cho, Kim. Perit Dial Int. 24(2): 115-22 (2004).

Moriishi, Kawanishi. Perit Dial Int. 28 Suppl 3:S96-S100 (2008).

ter Wee, Ittersum. Nat Clin Pract Nephrol. 3(11):604-12 (2007).

5 Williams, Craig, Topley, Von Ruhland, Fallen, Newman, Mackenzie, Williams. J Am Soc Nephrol 13:470-479 (2002).

Zweers, Struijk, Smit, Krediet. J Lab Clin Med. 137(2):125-32 (2001).

(57) Формула изобретения

10 1. Перитонеальная терапевтическая жидкость, содержащая один или более повышающих биосовместимость агентов (БСА) и один или более ингредиентов, которые выбраны из ионов щелочных металлов, ионов щелочноземельных металлов, осмотического агента и/или pH буферного вещества, для применения в качестве перитонеальной жидкости для диализа или перитонеальной терапевтической жидкости

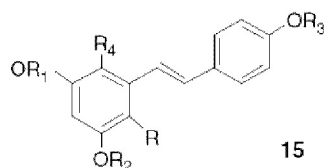
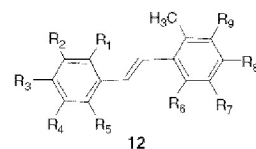
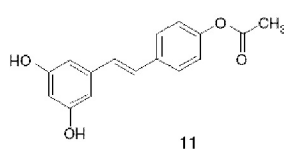
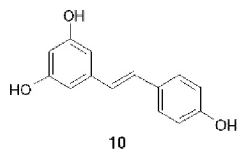
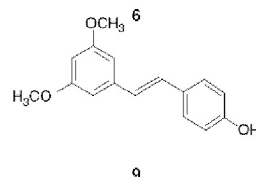
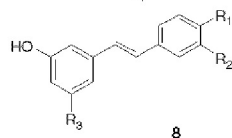
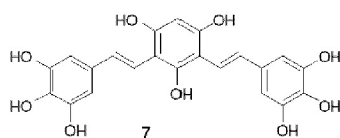
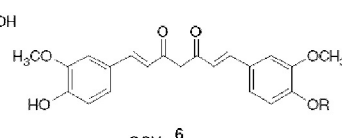
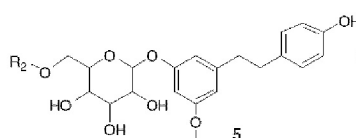
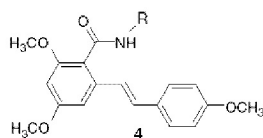
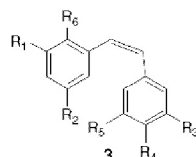
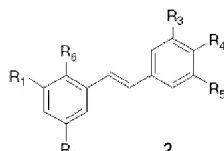
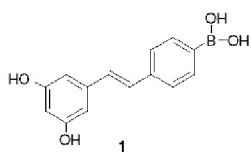
15 со сниженной цитотоксичностью в отношении перитонеальных мезотелиальных клеток человека, где повышающий биосовместимость агент выбран из группы, включающей стильбеноиды, фенолкислоты, флавоны, антоцианидины, соль такого повышающего биосовместимость агента или гликозид такого повышающего биосовместимость агента.

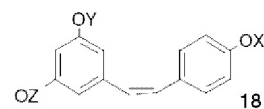
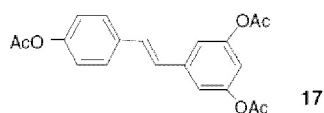
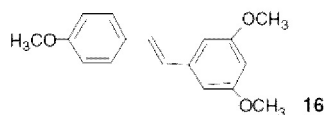
2. Перитонеальная терапевтическая жидкость по п. 1, где повышающий биосовместимость агент представляет собой ресвератрол, производное ресвератрола, дигидроресвератрол, пицеид, пицетаннол, птеростильбен, глюкозид пицеида, кофеиновую кислоту, лютеолин или дельфинидин.

20

3. Перитонеальная терапевтическая жидкость по любому из предшествующих пунктов, где производное ресвератрола выбрано из следующих соединений 1-12, 15, 16, 17, 18:

25





где в соединении 2 и соединении 3

R1=R2=R4=OH, R3=R5=R6=H; или

R1=R2=R4=OCH3, R3=R5=R6=H; или

R1=R2=R4=OCH3, R3=R5=H, R6=OH; или

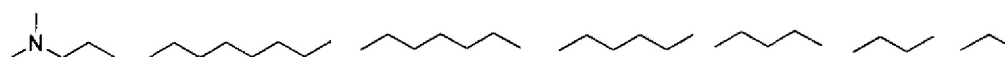
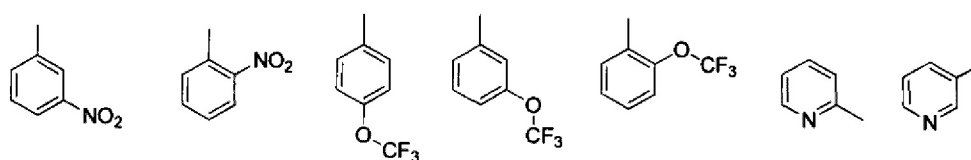
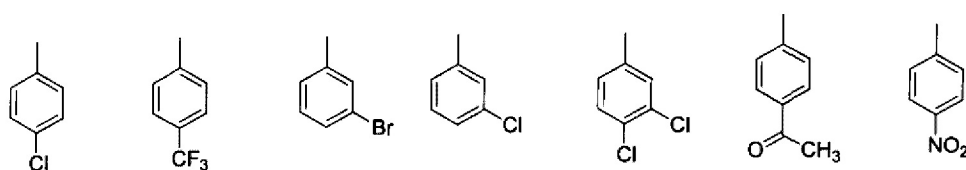
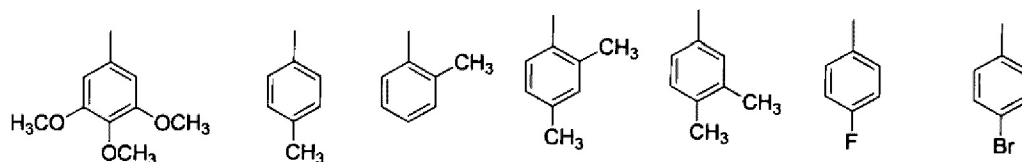
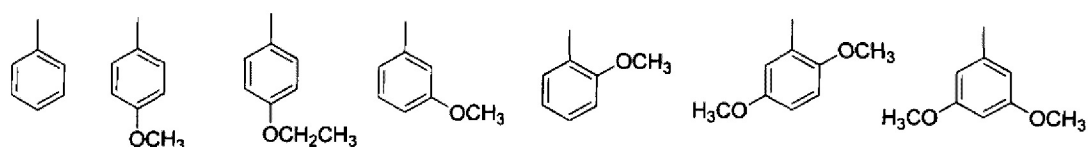
R1=R2=R3=R5=OCH3, R4=R6=H; или

R1=R2=R3=R5=OCH3, R4=H, R6=OH; или

R1=R2=R3=R4=OCH3, R5=R6=H; или

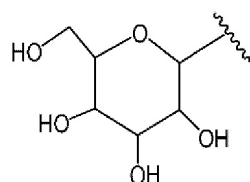
R1=R2=R3=R4=OCH3, R5=H, R6=OH;

где R в соединении 4 означает один из следующих остатков:



где в соединении 5

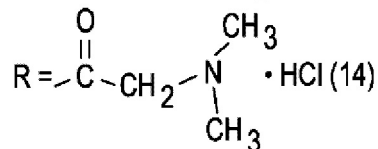
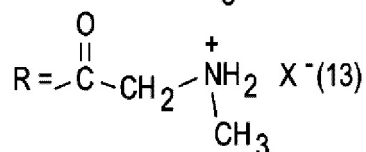
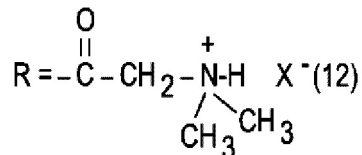
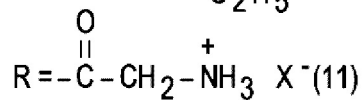
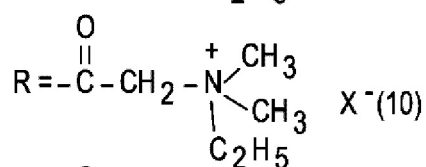
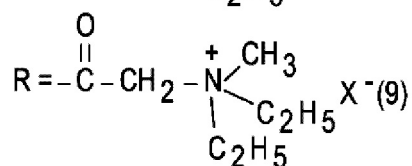
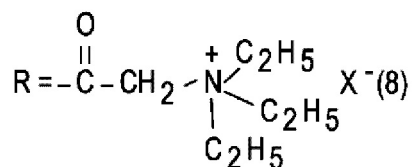
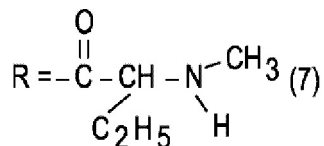
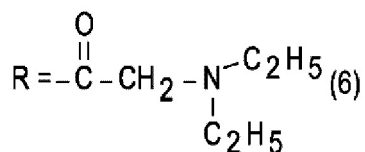
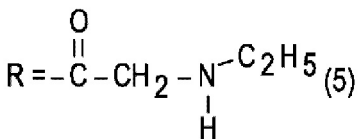
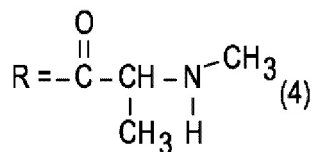
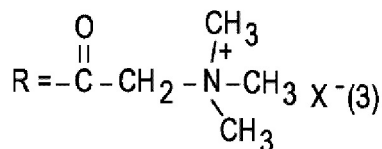
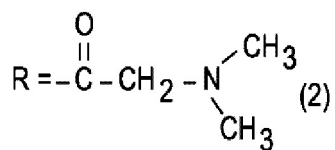
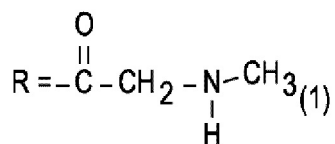
R1 означает водород или группу формулы

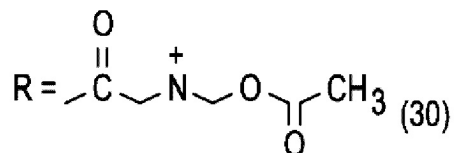
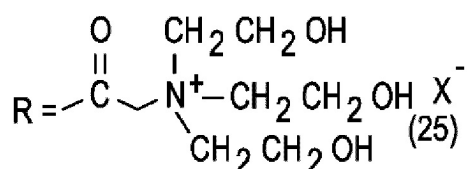
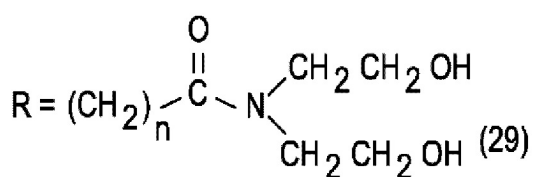
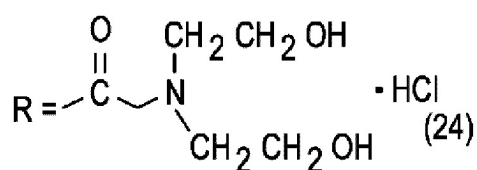
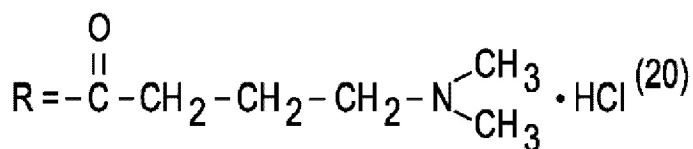
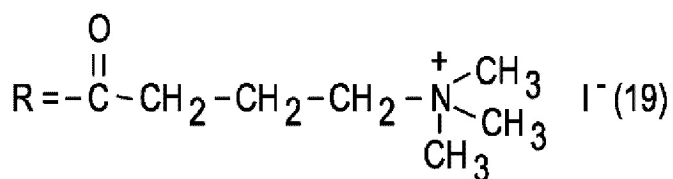
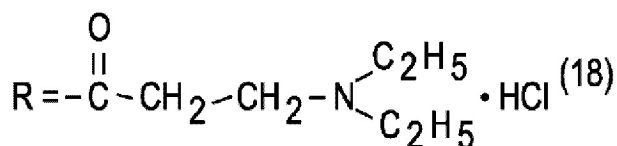
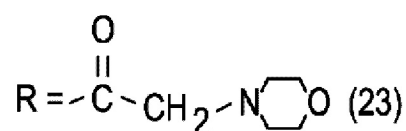
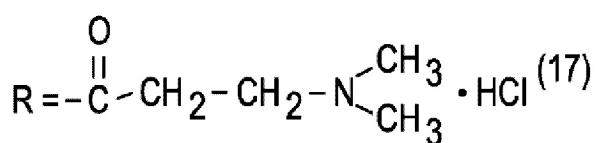
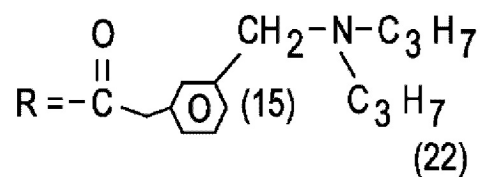
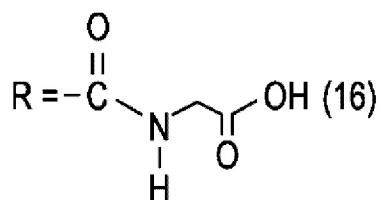
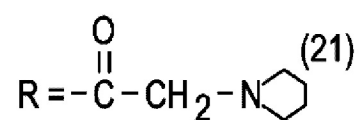
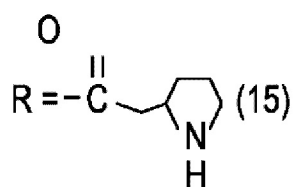


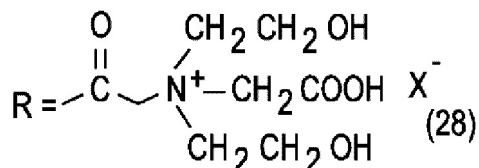
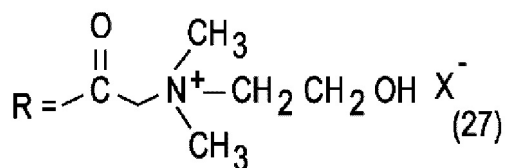
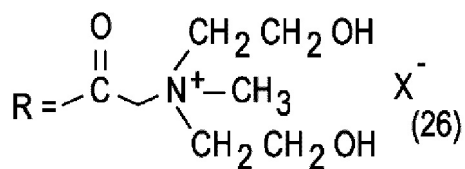
R2 означает водород или вместе с кислородом, к которому он присоединен, образует ацильную группу (-OCO-R3), где R3 означает C1-C22-алкильную группу или C2-C22-алкенильную группу,

где если R2 означает водород, то R1 образует группу указанной выше формулы,

где R в соединении 6 означает один из следующих остатков:







где X^- означает свободный растворимый анион,
где в соединении 8

$\text{R1}=\text{OCH}_3$, $\text{R2}=\text{OH}$, $\text{R3}=\text{O}$ -глюкоза; или

$\text{R1}=\text{OCH}_3$, $\text{R2}=\text{H}$, $\text{R3}=\text{O}$ -глюкоза; или

$\text{R1}=\text{OCH}_3$, $\text{R2}=\text{OH}$, $\text{R3}=\text{OH}$; или

$\text{R1}=\text{OCH}_3$, $\text{R2}=\text{H}$, $\text{R3}=\text{OH}$; или

$\text{R1}=\text{OH}$, $\text{R2}=\text{OH}$, $\text{R3}=\text{O}$ -глюкоза; или

$\text{R1}=\text{OH}$, $\text{R2}=\text{OH}$, $\text{R3}=\text{OH}$,

где в соединении 12

R1 , R2 , R3 , R4 , R5 , R6 , R7 , R8 , R9 и R10 независимо выбирают из водорода, гидроксила, гидрокарбила, замещенного гидрокарбила, гидрокарбилоксигруппы, замещенной гидрокарбилоксигруппы и сульфоксигруппы; при условии, что по крайней мере одна из групп R означает гидроксильную группу или замещенную гидроксильную группу; и при условии, что если соединение 12 является мономером, то оно отличается от ресвератрола,

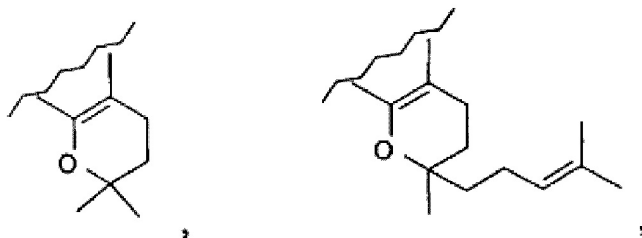
где в соединении 15

R1 , R2 и R3 независимо друг от друга означают H или (C1-C3) -алкил; R4 и R5 являются одинаковыми или различными и означают водород, линейный или разветвленный (C1-C5) -алкил,

пренильную группу $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$,

геранильную группу $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$

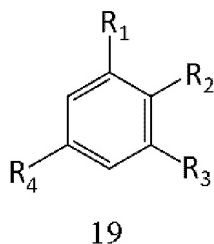
или R4 и R1 , и независимо R5 и R2 , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют одну из следующих групп:



при условии, что R4 и R5 оба не означают водород, и что если $\text{R1}=\text{R2}=\text{R3}=\text{H}$, то R4 и R5 не означают пренильную группу и водород соответственно,

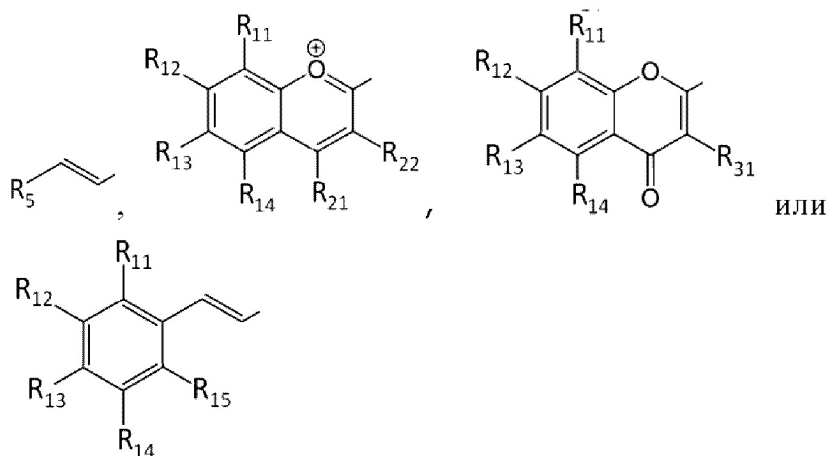
где X, Y и Z в соединении 18 означают либо водород, либо защитную группу, при условии, что по крайней мере один из X, Y и Z означает защитную группу.

4. Перитонеальная терапевтическая жидкость по одному из пп. 1, 2, где повышающий биосовместимость агент представляет собой соединение формулы 19:



где в соединении 19

R4 выбирают из одной из следующих групп



где R1, R2, R3, R5, R11, R12, R13, R14, R15, R21, R22 и R31 независимо друг от друга выбирают из

-H, -OH, -O-R_{Алк}, -CHO, -COR_{Алк}, -COOH, -COO-R_{Алк}, -CO-NH-C_nH_{2n}-COOH, -CO-

NH-C_nH_{2n}-COO⁻,

-CN, -Cl, -Br, -I, -NO₂,

-C_nH_{2n}CN, -C_nH_{2n}-Cl, -C_nH_{2n}-Br, -C_nH_{2n}-I, -C_nH_{2n}-NO₂,

-O-PO₃²⁻, -O-PO₃H⁻, -O-PO₃H₂, -NH₂, -NHR_{Алк}, -NR_{Алк1}R_{Алк2}, -N⁺H₃, -N⁺H₂R_{Алк},

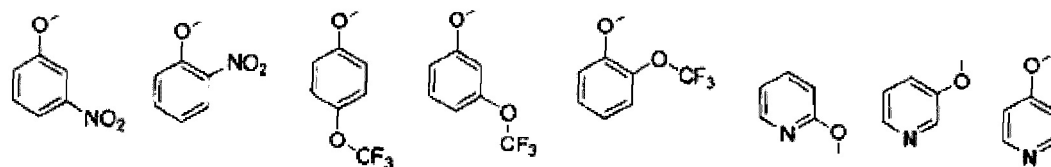
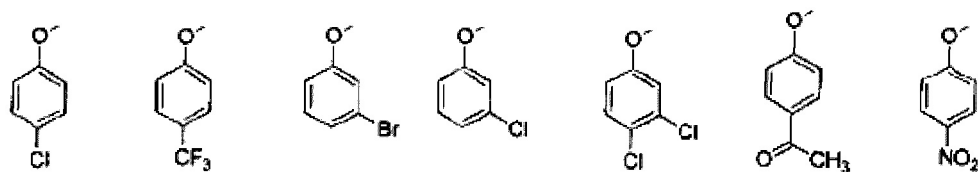
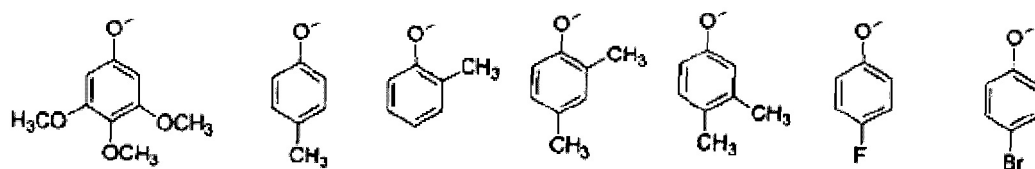
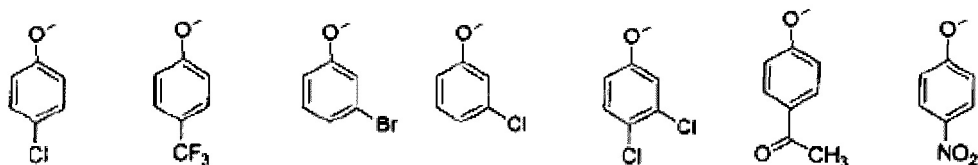
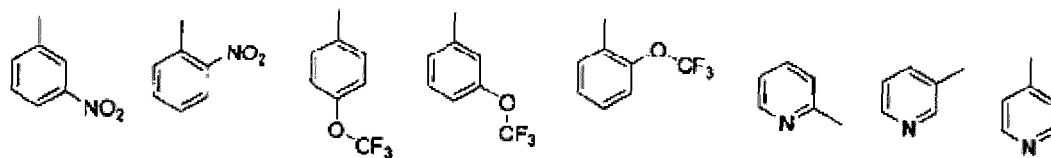
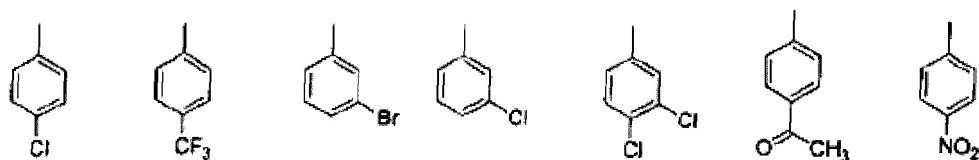
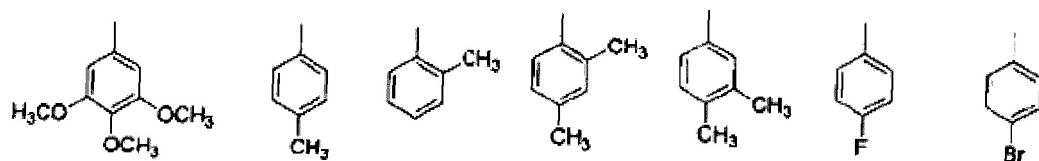
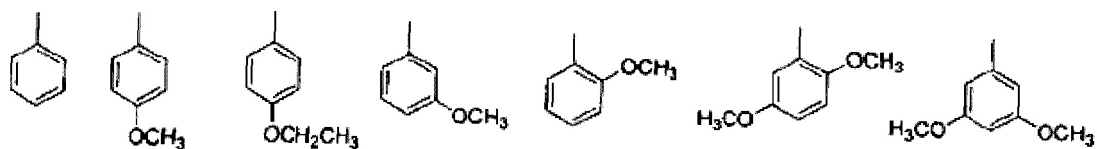
-N⁺HR_{Алк1}R_{Алк2}, -N⁺R_{Алк1}R_{Алк2}R_{Алк3},

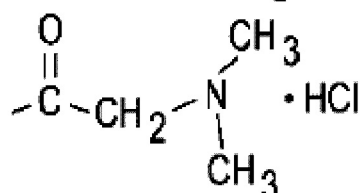
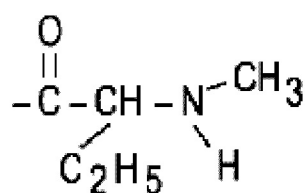
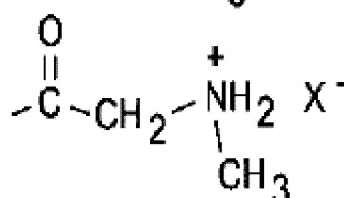
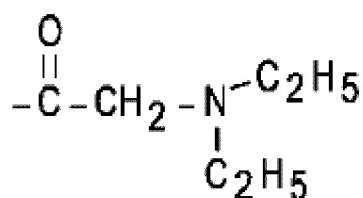
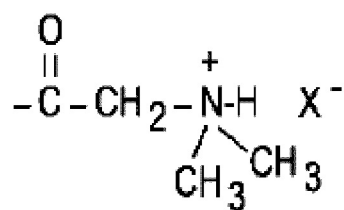
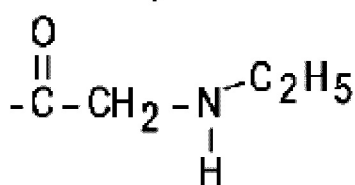
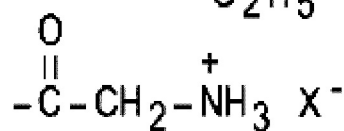
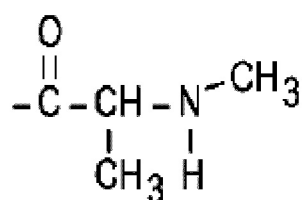
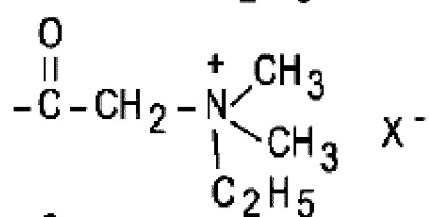
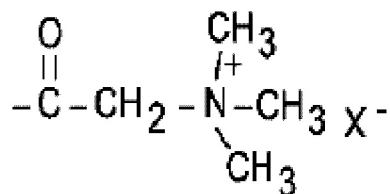
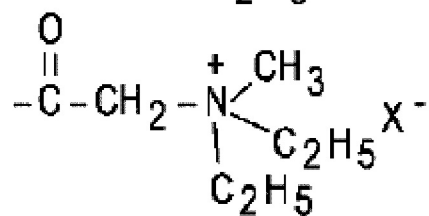
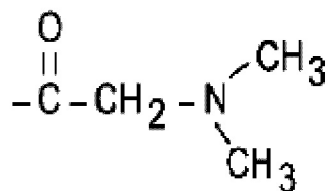
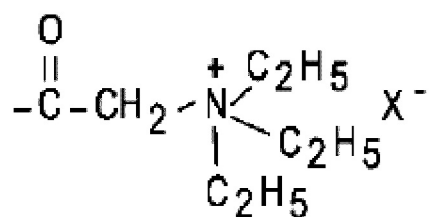
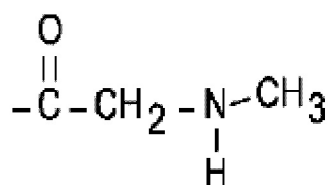
-CN, -B(OH)₂, -OCHO, -O-COR_{Алк}, -OCF₃, -O-CN, -OCH₂CN,

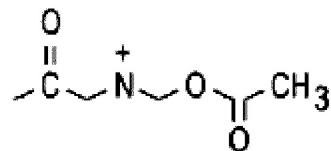
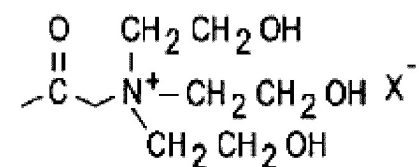
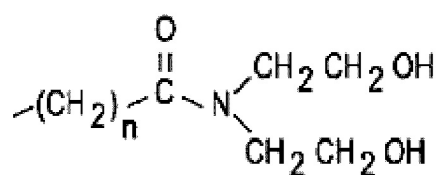
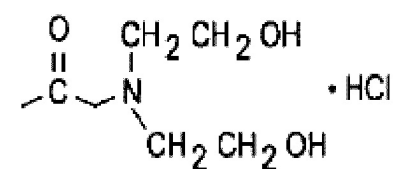
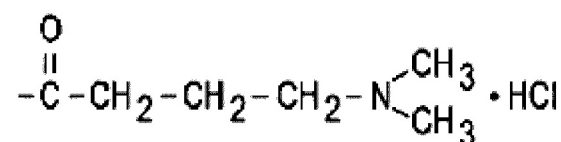
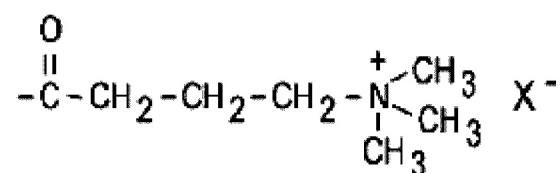
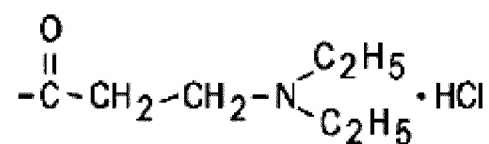
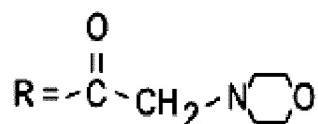
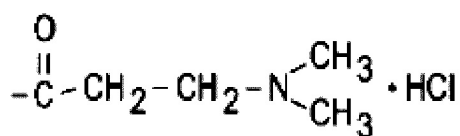
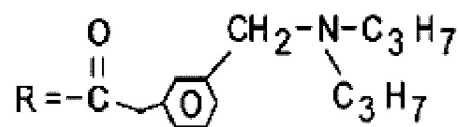
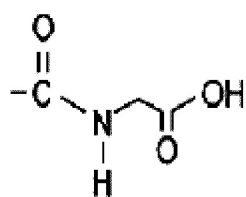
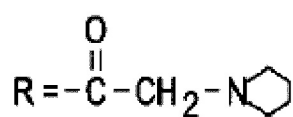
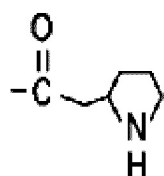
где R_{Алк}, R_{Алк1}, R_{Алк2} и R_{Алк3} означают алкильные остатки, которые независимо друг от друга предпочтительно выбирают из CH₃, C₂H₅, C₃H₇ или C₄H₉,

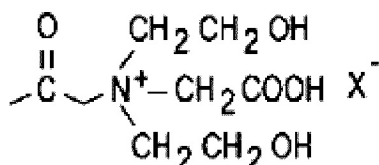
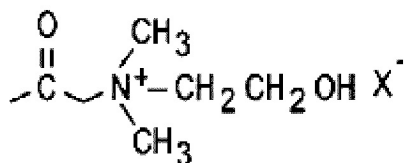
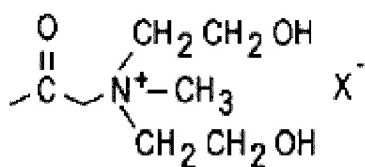
где n в C_nH_{2n} равен целому числу и C_nH_{2n} предпочтительно означает CH₂, C₂H₄, C₃H₆, C₄H₈,

или где R1, R2, R3, R5, R11, R12, R13, R14, R15, R21, R22 и R31 независимо друг от друга означают один из следующих остатков:









где X^- означает свободный растворимый анион,

или где R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} или R_{15} означают остаток моно- или олигосахарида,

при условии, что по крайней мере два из R_1 , R_2 , R_3 , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} и R_{15} независимо выбирают из $-\text{OH}$, $-\text{O-R}_{\text{Алк}}$, $-\text{O-COR}_{\text{Алк}}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{O-CN}$ и $-\text{OCHO}$.

5. Перитонеальная терапевтическая жидкость по любому из предшествующих пунктов, где повышающий биосовместимость агент выбран из группы, включающей ε-виниферин, паллидол, транс-диптоиндонезин Б, хопеафенол, оксиресвератрол, или 3-О-рутинозид 4'-метокси-(Е)-ресвератрола, фенолкислоты, такие как галлиевая кислота, эллаговая кислота, ванилиновая кислота, пропилгаллат, протокатеховая кислота, паракумаровая кислота, даниелон, сиреневая кислота, салициловая кислота, гентизиновая кислота, пара-гидроксibenзойная кислота, розмариновая кислота, росманол, хинная кислота, синаниевая кислота, эпи-изоросманол, изоросманол, Е-анетол, 3,4-диметоксициннамовая кислота, феруловая кислота, фенольные дитерпены, такие как карнозол и карнозиновая кислота; кумарины, такие как кумарин, омбеллиферон, герниарин, эскулидол, скополетол, скопанон, фраксетол и их глюкозиды, такие как 7-О-глюкозил-омбеллиферон, 6-О-глюкозилэскулетол, 7-О-глюкозилэскулетол, 7-О-глюкозил-6-метоксикумарин, дигидроксиизокумарины, такие как 6-метоксимеллеин, а также прениноксикумарины, такие как 7-геранилоксикумарин, 7-метокси-6-(3-метил-2-бутенил)кумарин, 7-метокси-8-(3-метил-2-бутенил)кумарин; нафтохиноны, такие как 1,2-нафтохинон, 1,4-нафтохинон, 2,6-нафтохинон, алканнин, гексагидрокси-1,4-нафталиндион, юглон, лапахол, лоусон, менатетренон, 2-метокси-1,4-нафтохинон, нигросприн В, 2,3,5,7-тетрагидрокси-1,4-нафталиндион, менадион, 5,8-дигидрокси-1,4-нафтохинон и другие дигидроксинафтохиноны, атоваквон; флавоноиды: антоксантины, включая флавонолы, такие как кверцетин, кемпферол, мирицетин, физетин, галангин, изорамнетин, пациподол, пиранофлавонолы рамназина и фуранофлавонолы, флавоны, такие как апигенин и тангеритин, флавоноиды, включая флаваноны, такие как гесперетин и наригенин, эриодиктоил, гомоэриодиктоил и сакуранетин, флаванолы, такие как таксифолин, дигидрокверцитин и дигидрокемпферол, флаваны, такие как флаван-3-ол, включая катехин, галлокатехин, 3'-галлат катехина, 3-галлат галлокатехина, эпикатехин, эпигаллокатехин, 3-галлат эпикатехина, 3-галлат эпигаллокатехина, теафлавин, 3-галлат теафлавина, 3,3'-дигаллат теафлавина, теарубигин,

проантоцианидины, флаван-4-ол и флаван-3,4-диол; антоцианины, такие как цианидин, мальвидин, пеларгонидин, пеонидин, петунидин, цианин-3-рутинозид и дельфинидин-3-рутинозид; изофлаваноиды, включая изофлавоны, такие как генистеин, глицитеин и дайдзеин, кроме того, включая изофлаваны, изофлаваны, коуместаны и птерокарпаны

5 стильбеноиды, включая стильбен и агликоны, такие как пицеаттанол, пиносильвин, птеростильбен, или смесь двух или более из них.

6. Перитонеальная терапевтическая жидкость по любому из предшествующих пунктов, где повышающий биосовместимость агент солюбилизирован за счет пегилирования с полиэтиленгликолем (PEG) или метокси-полиэтиленгликолем (mPEG).

10 7. Перитонеальная терапевтическая жидкость по любому из предшествующих пунктов, где концентрация одного или более повышающих биосовместимость агентов составляет от 0,001 мг/л до 5 г/л.

8. Перитонеальная терапевтическая жидкость по любому из предшествующих пунктов, где концентрация одного или более повышающих биосовместимость агентов

15 составляет от 0,05 до 20 мкмоль/л.

9. Перитонеальная терапевтическая жидкость по любому из предшествующих пунктов, дополнительно содержащая глюкозу в качестве осмотического агента.

10. Перитонеальная терапевтическая жидкость по п. 9, где концентрация глюкозы составляет от 0,5 до 20 мас. %.

20 11. Перитонеальная терапевтическая жидкость по любому из предшествующих пунктов, содержащая натрий, предпочтительно в количестве от 90 до 150 мЭкв/л.

12. Перитонеальная терапевтическая жидкость по любому из предшествующих пунктов, содержащая калий, предпочтительно в количестве до 5 мЭкв/л.

13. Перитонеальная терапевтическая жидкость по любому из предшествующих

25 пунктов, содержащая кальций, предпочтительно в количестве до 6 мЭкв/л.

14. Перитонеальная терапевтическая жидкость по любому из предшествующих пунктов, содержащая магний, предпочтительно в количестве до 4 мЭкв/л.

15. Перитонеальная терапевтическая жидкость по любому из предшествующих пунктов формулы изобретения, дополнительно содержащая один или более сахаридов,

30 где сахарид представляет собой моносахарид, дисахарид, олигосахарид, полисахарид или любую их смесь.

16. Перитонеальная терапевтическая жидкость по п. 15, где дисахарид выбран из группы, состоящей из сахарозы, гентибиулозы, ламинарибиозы, гентибиозы, рутинулозы, ксилобиозы, трегалозы, β,β -трегалозы, α,β -трегалозы, лактулозы, софорозы, лактозы,

35 целлобиозы, цитобиозы, мальтозы, койбиозы, нигерозы, изомальтозы, туранозы, мальтулозы, изомальтулозы, маннобиозы, мелибиозы, мелибийлозы и рутинозы.

17. Перитонеальная терапевтическая жидкость по п. 15, где олигосахарид представляет собой продукт гидролиза одного или более следующих соединений: крахмал, амилоза, амилопектин, фруктан, глюкан, галактан, маннан, целлюлоза,

40 арабийская камедь, амилоза, гликоген, декстран, гемицеллюлоза, арабиноксилоза и пектин.

18. Перитонеальная терапевтическая жидкость по п. 15, где олигосахарид представляет собой альфа-глюкан со степенью полимеризации 3 или более.

19. Перитонеальная терапевтическая жидкость по п. 15, где сахарид выбран из

45 группы, состоящей из изомальтотриозы, нигеротриозы, мальтотриозы, мелезитозы, мальтотриулозы, раффинозы, кестозы, мальтодекстрина, декстринов, гепарина, декстрана, гликогена, пуллулана, крахмала, амилозы, амилопектина, икодекстрина и их смесей.

20. Перитонеальная терапевтическая жидкость по п. 15, где молекулярная масса сахара находится в диапазоне 90 Да - 50 кДа, 90 Да - 1,5 кДа или 1,5 кДа - 50 кДа.

21. Перитонеальная терапевтическая жидкость по п. 15, где один или более сахаридов присутствует при общей концентрации $\geq 0,02$ мас. % (200 мг/л), $\geq 0,75$ мас. % или $\geq 2,4$ мас. %.

22. Перитонеальная терапевтическая жидкость по любому из предшествующих пунктов, предназначенная для применения для снижения экспрессии васкулярного эндотелиального фактора роста в брюшной полости.

23. Перитонеальная терапевтическая жидкость по любому из предшествующих пунктов, предназначенная для применения для снижения фиброза в качестве побочного эффекта при лечении с помощью перитонеального диализа в течение длительного периода времени.

24. Перитонеальная терапевтическая жидкость по любому из предшествующих пунктов, предназначенная для применения в качестве перитонеальной терапевтической жидкости, где перитонеальная терапия выбрана из перитонеального питания, перитонеальной детоксикации в случае печеночной недостаточности или злоупотребления лекарственными средствами, лечения первичного или вторичного рака брюшной полости, лечения перитонеальных инфекций, лечения перитонита, пре- или постоперационного лечения брюшной полости и перитонеального введения терапевтических средств при системном лечении.

25. Контейнер или набор для перитонеальной терапевтической жидкости, содержащий по крайней мере одну камеру с жидкостью, при этом жидкость по крайней мере в одной камере содержит повышающий биосовместимость агент, определенный в любом из пп. 1-24, где повышающий биосовместимость агент находится в солюбилизованном состоянии.

26. Контейнер или набор для перитонеальной терапевтической жидкости, содержащий по крайней мере две камеры, при этом по крайней мере одна из камер содержит повышающий биосовместимость агент, определенный в любом из пп. 1-24, где повышающий биосовместимость агент может находиться в солюбилизованной форме или который можно солюбилизовать при контактировании с жидкостью из другой камеры, предпочтительно непосредственно перед применением.

27. Применение контейнера или набора для перитонеальной терапевтической жидкости по п. 25 или 26 в перитонеальном диализе.

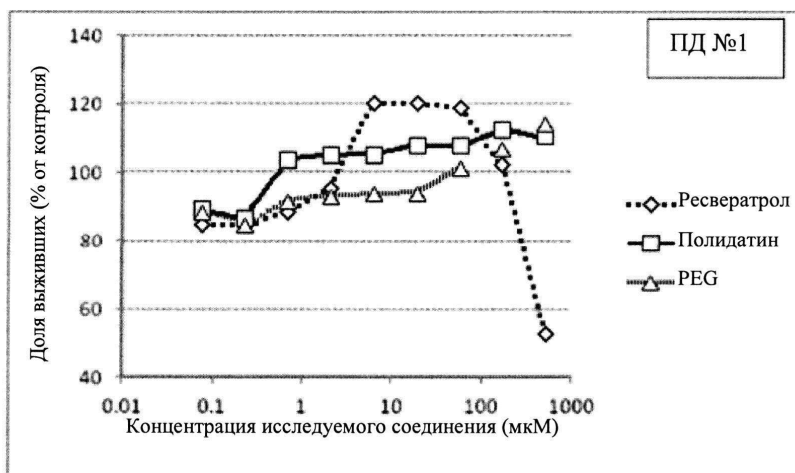
1



ФИГ. 1

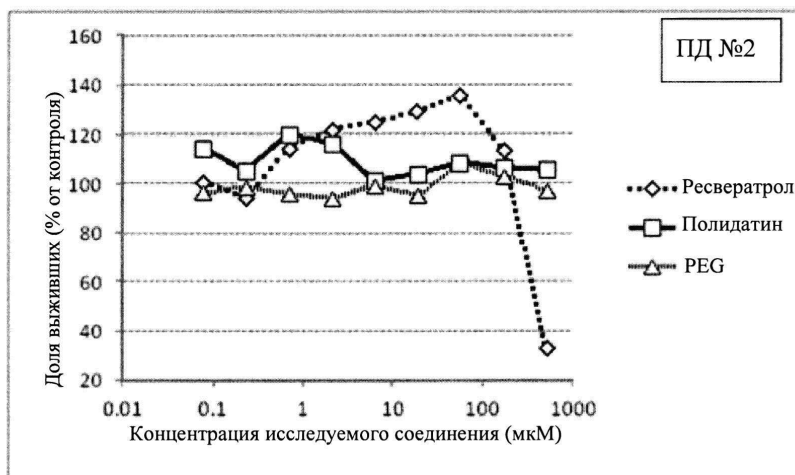
2

- 2 -

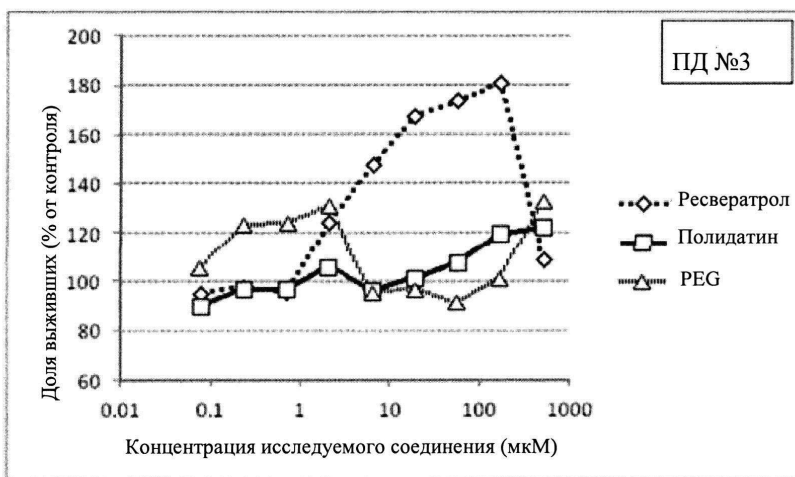


ФИГ. 2

- 3 -

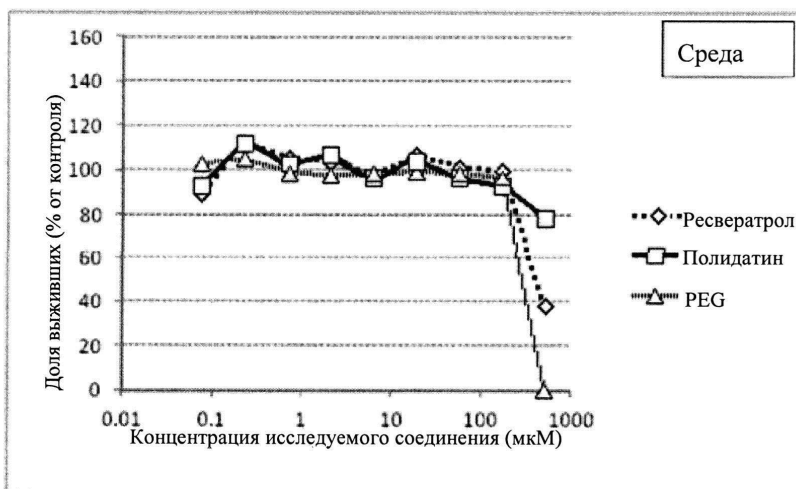


ФИГ. 3

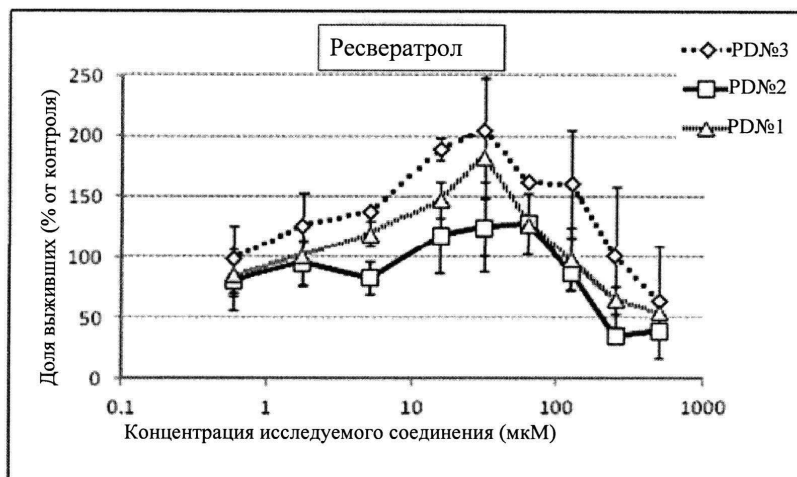


ФИГ. 4

- 4 -

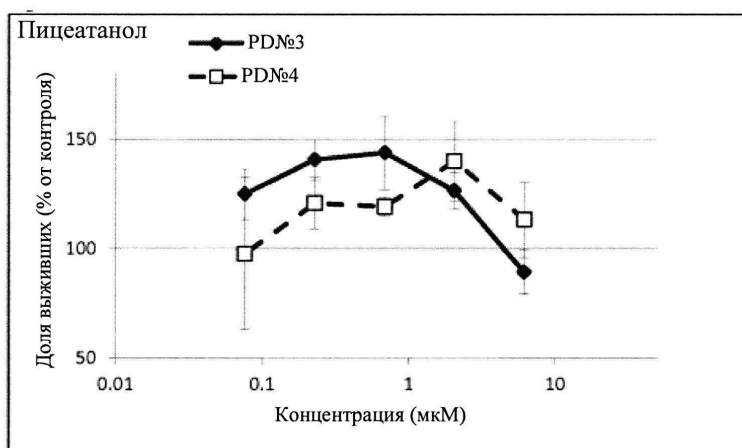


ФИГ. 5

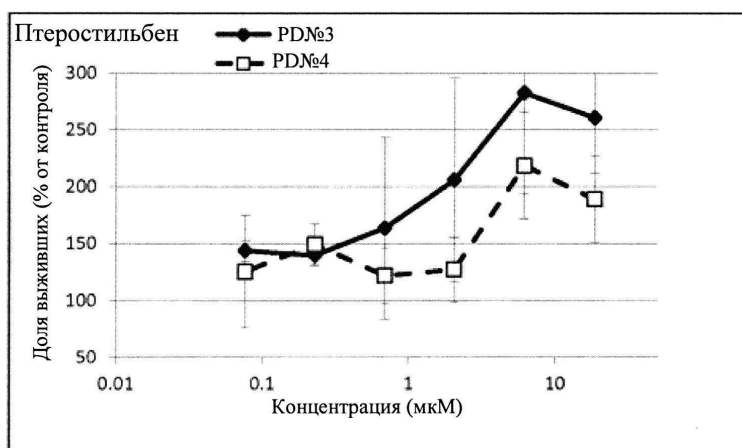


ФИГ. 6

- 5 -

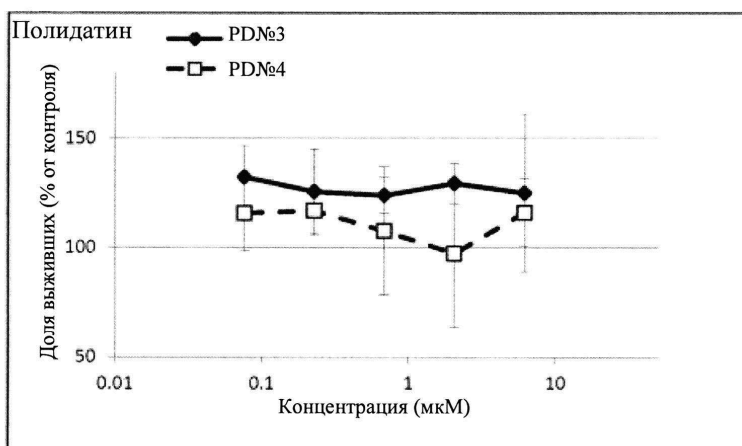


ФИГ. 7

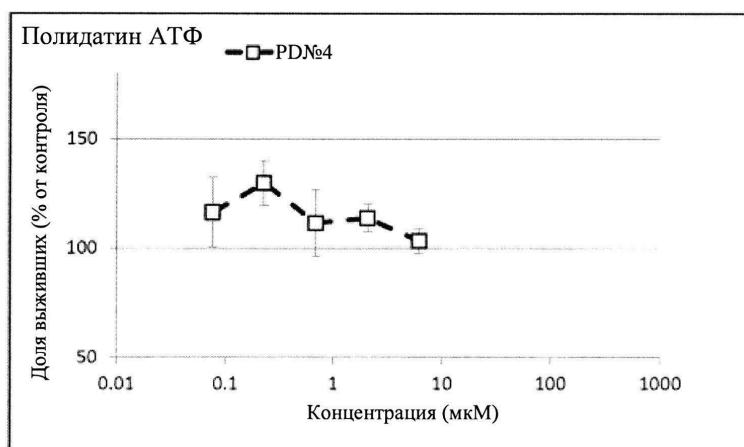


ФИГ. 8

- 6 -

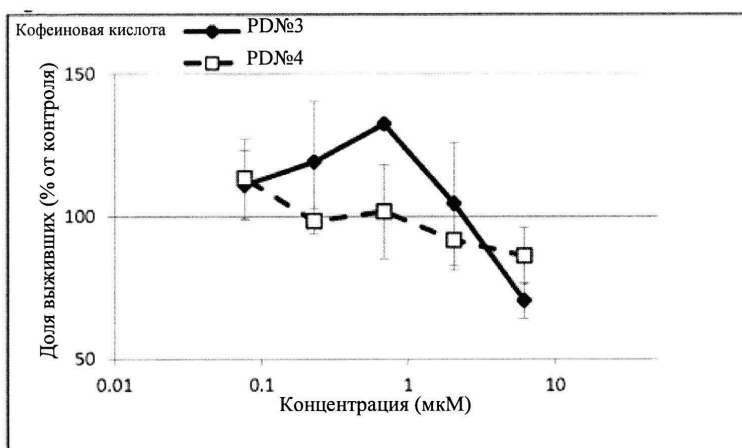


ФИГ. 9а

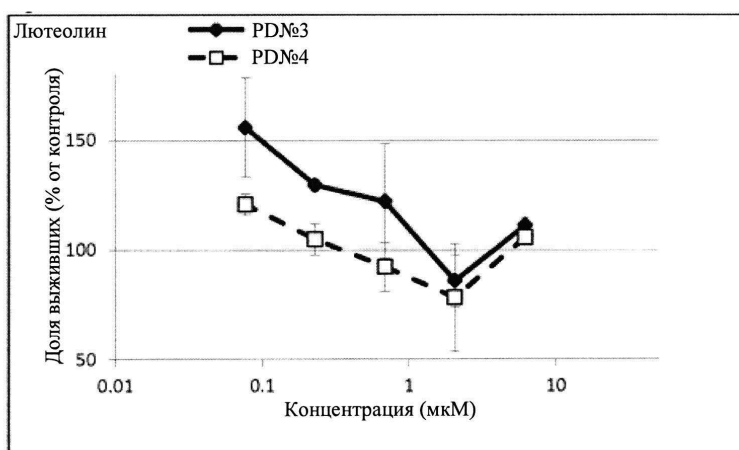


ФИГ. 9б

- 7 -

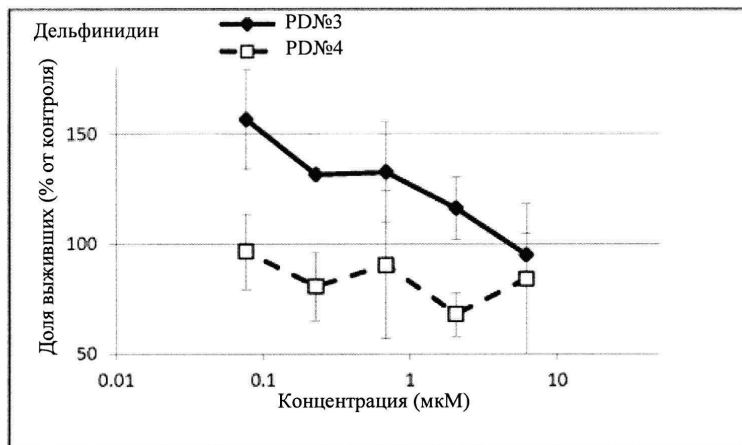


ФИГ. 10



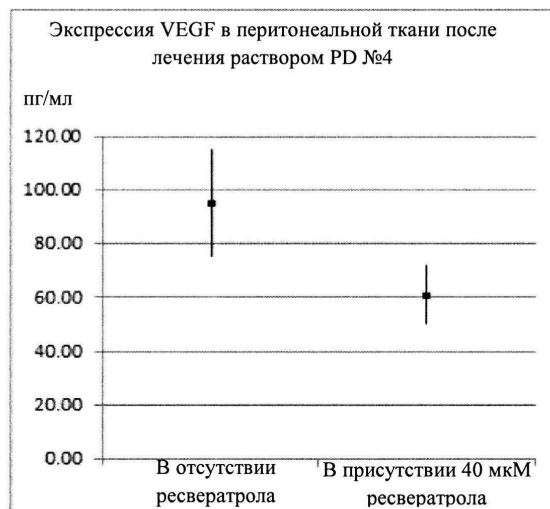
ФИГ. 11

- 8 -



ФИГ. 12

- 9 -



ФИГ. 13