(19) **Bundesrepublik Deutschland**
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 36 86 718 T3** 2005.11.17

(12) Übersetzung der geänderten europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 249 667 B2**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **P 36 86 718.7**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **86 309 899.2**
(96) Europäischer Anmeldetag: **18.12.1986**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **23.12.1987**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **09.09.1992**
(97) Veröffentlichungstag des geänderten Patents beim EPA: **29.12.2004**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **17.11.2005**

(51) Int Cl.[7]: **A61K 33/00**

(30) Unionspriorität:
810918 **18.12.1985** **US**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, CH, DE, ES, FR, GB, GR, IT, LI, LU, NL, SE

(73) Patentinhaber:
BTG International Ltd., London, GB

(72) Erfinder:
Veech, Richard L., Rockville, Md., US

(74) Vertreter:
Vossius & Partner, 81675 München

(54) Bezeichnung: **Flüssigkeitstherapie mit 1-Laktat- und/oder Pyruvat-Anionen.**

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Gebiet der Erfindung

[0001] Diese Erfindung ist auf dem Gebiet der Flüssigkeitstherapie in Menschen und insbesondere auf dem Gebiet der wässrigen Lösungen für parenterale, orale, Dialysis- und Irrigationtherapie, die d-Betahydroxybutyrat-Anionen, in Kombination mit ausgewählten Kationen, verwenden.

Frühere wissenschaftliche Lehre

[0002] Früher habe ich verbesserte Elektrolytlösungen für den in vivo und in vitro Gebrauch geliefert, die l-Lactat- und Pyruvatanionen und/oder d-Betahydroxybutyrat- und Acetoacetatanionen in jeweils definiertem Verhältnis in Kombination mit jeweils einem bestimmten Na:Cl Verhältnis enthalten; siehe meine US Patente 4663166, 4663289, 4694050 und 4668400, ausgestellt am 5. Mai 1987, 8. Mai 1987, 10. Mai 1987, beziehungsweise am 26. Mai 1987. Jetzt wurde aber erkannt, daß die Vorteile der Einnahme von d-Betahydroxybutyrat-Anionen nicht nur auf diese früher gelehrten Beziehungen von Anionenpaarverhältnissen zu Na:Cl-Verhältnissen beschränkt sein müssen.

[0003] Früher wurden nur racemische Mischungen von Lactatanionen, die sowohl d- als auch die l-Formen von Lactat enthalten, in wässrigen Lösungen für Parenteraltheraphie beim Menschen benutzt. Das andere organische Anion, das hauptsächlich in parenteralen Flüssigkeiten beim Menschen benutzt wurde, war Acetat. Soweit jetzt bekannt ist, ist die natürliche l-Form des Lactatanions bisher noch niemals in der Flüssigkeitstherapie beim Menschen benutzt worden, abgesehen von der unnatürlichen d-Form.

[0004] Natriumlactatlösungen, die in der pharmazeutischen Praxis benutzt werden, sind bezüglich ihrer isomeren Strukturen noch nicht bestimmt worden. In den U.S. und Britischen Pharmakopeia ist Lactat bereits definiert, und die Genehmigung wurde vorschriftsmäßig für den Gebrauch des d,l-Lactat-Gemisches bewilligt. Daher ist d,l-Lactat die Form, die zur Zeit in der pharmazeutischen Praxis benutzt wird. Es wird allgemein anerkannt, daß l-Lactat die physiologisch vorherrschende Form ist, die auf verschiedenen Wegen metabolisiert wird und andere Auswirkungen hat als das d-Lactat.

[0005] Die Toxizität von d-Lactat beim Menschen wurde beschrieben (siehe Oh MS et al N Eng J Med 301: 249–251, 1979; Perlmutter, DH et al J Pediatrics 102: 234–238, 1983; Stolberg, L et al N Eng J Med 306: 1344–1348, 1982). Daher wurde jetzt herausgefunden, daß die d-Form nachteilige und toxische Effekte hat, wenn sie Säugetieren verabreicht wird. Wenn zum Beispiel eine wässrige 20 mM/l d-Lactat (oder d-Milchsäure) einer Ratte parenteral verabreicht wird, wird ein Anschwellen von Gehirngewebe beobachtet, da das Gehirn d-Lactat, das langsam metabolisiert wird, und zusätzlich eine äquivalente Menge an K^+, einnimmt. Bei fortlaufender Verabreichung entwickelt sich Koma, das Gehirnödem verschlimmert sich und anschließend folgt Tod. Wenn dagegen l-Lactat in ähnlicher Weise verabreicht wird, verursacht die differentiale Konzentration von l-Lactat zwischen intrazellularer und extrazellularer Flüssigkeit weder Koma noch Tod. Bei einem anderen Beispiel weist Veech et al (Veech, RL und Fowler, RC., "Cerebral Dysfunction and Respiratory Alkalosis During Peritoneal Dialysis with d-Lactate Containing Peritoneal Dialysis Fluids" ["Funktionsstörung des Gehirns und Atmungs-Alkalose während peritonealer Dialyse mit d-Lactat, das peritoneale Dialyseflüssigkeiten enthält."]. Am. J. Med., 1987 (im Druck)) darauf hin, daß die schwere häufig auftretende metabolische Alkalämie, die von Kenamond et al beschrieben wird ("Severe Recurrent Alkalemia in a Patient Undergoing Continuous Cyclic Peritoneal Dialysis" ["Schwere häufig auftretende Alkalämie bei einem Patienten, der sich einer fortlaufenden zyclischen peritonealen Dialyse unterzieht"]. Am. J. Med., 548–550, 1986), sekundär war zu einer Enzephalopathie, die durch den Einschluß von d,l-Lactat in Routinedialyseflüssigkeiten verursacht wird. Wegen derartiger Enzephalopathologie-Ergebnisse sollten parenterale Lösungen, die die racemischen d,l-Lactatanionen enthalten, für therapeutische Zwecke nicht verabreicht werden.

[0006] Alle früheren kommerziellen Formulierungen von Flüssigkeiten für eine Therapie beim Menschen verwenden Lactat oder Milchsäure in racemischer d,l-Form, wie es in den United States oder British Pharmacopeia definiert ist (siehe in den United States Pharmacopeia, 21. Ausgabe, Januar 1985, S. 581, 945–946, 1186: United States Pharmacopeia Convention, Rockville, und British Pharmacopeia 1980, S. 250, 666, 667, Her Majesty's Stationary Office, London). Natrium-d,l-Lactat-Lösungen werden gegenwärtig und herkömmlicherweise für drei Hauptzwecke in der gegenwärtigen medizinischen Praxis verwendet. Erstens, Natrium-d,l-Lactat-Lösung wird parenteral als Alkalisierungsmittel verwendet, um Azidose zu neutralisieren. Zweitens wird es in der parenteralen Flüssigkeitstherapie verwendet, um das Na:Cl-Verhältnis von dem 1:1-Verhältnis, das in einer normalen Salzlösung gefunden wird, zu normalisieren. Drittens wird es als Gegenion in peritonealen Di-

alyselösungen verwendet. Zusätzlich könnte es auch in der gegenwärtigen Hämodialyse als Ersatz des Acetatanions verwendet werden, oder, in seiner H^+-Form, als Säure, die zu einer Bicarbonat-Hämodialyseflüssigkeit dazugegeben wird.

[0007] Vor den Lehren, die in meinem US-Patent 4663166 enthalten sind, wurden, soweit bisher bekannt, Pyruvatanionen, d-Betahydroxybutyrat-Anionen und Acetoacetatanionen in wässriger Lösung noch niemals vorher in therapeutischen Flüssigkeiten für Menschen verwendet.

KURZE ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0008] Die Reichweite der gegenwärtigen Erfindung ist in den Ansprüchen dieser Schrift definiert, auf die jetzt verwiesen werden sollte.

[0009] Diese Erfindung ist daher dadurch gekennzeichnet, daß sie über Flüssigkeitszusammensetzungen berichtet, mit denen eine Flüssigkeitstherapie erreicht werden kann, ohne Enzephalopathie oder metabolische Knochenkrankheiten und andere Komplikationen hervorzurufen, die bei den gegenwärtigen Flüssigkeitsformulierungen in einem lebenden Menschen, die die Einführung einer wässrigen Lösung in den Körper eines solchen Menschen mit sich bringen, wobei die wässrige Lösung mindestens einen durchdringenden mono-anionischen Metaboliten, nämlich d-Betahydroxybutyrat-Anionen, enthält.

[0010] Hier wird l-Lactat als die Form des Lactatanions, die in Säugetiergeweben gefunden wird, definiert und als l- oder L-Lactat bezeichnet. Es wird durch seine Fähigkeit, mit NAD^+ zu reagieren und Pyruvat zu bilden, identifiziert, eine Reaktion, die von Säugetier-Lactatdehydrogenase (EC 1.1.1.27) katalysiert wird. Die Lactatform, die in wässrigen Lösungen rechtsdrehend ist, wird als l-(+) bezeichnet, während die Salze des l-Lactats, die in wässrigen Lösungen linksdrehend sind, als l-(–)-Lactate bezeichnet werden (siehe US Dispensatory. Osol, A., Pratt, R., Gennar, AR., eds.[Herausgeber], S. 658. JR Lippcott. Philadelphia, 1973). Pyruvat und Acetoacetat haben keine Stereospezifität.

[0011] Diese Erfindung ist insbesondere gerichtet auf stabile Flüssigkeiten für die konventionelle Verabreichung in Menschen, wie zum Beispiel, (a) orale Einnahme einer wässrigen Lösung, (b) parenterale Therapie, einschließlich, zum Beispiel, intravenöser Verabreichung einer wäßrigen Lösung, (c) Dialysetherapie (Hämo- oder peritoneal), bei der wäßrige Lösungen verwendet werden, (d) Dialysetherapie (Hämo- oder peritoneal), bei der Acetessigsäure mit d-Betahydroxybutyrat ersetzt wird und/oder (e) Irrigationstherapie.

[0012] Daher werden überraschenderweise Enzephalopathie, metabolische Knochenkrankheit und viele andere Komplikationen vollkommen vermieden, wenn d-Betahydroxybutyrat an Stelle des racemischen d-l-Lactats in Lösungen verwendet wird, die bei der Flüssigkeitstherapie verwendet werden und verursacht auch keine Veränderung in der bisher bekannten nützlichen physiologischen oder pharmakologischen Wirksamkeit solcher Flüssigkeiten.

[0013] Im allgemeinen kann eine Lösung, die d-Betahydroxybutyrat enthält, bei den selben Zwecken, bei denen bisher parenterale Flüssigkeiten oder Dialyseflüssigkeiten verwendet wurden, die racemische d,l-Lactatanionen enthalten, verabreicht werden.

[0014] Zum Beispiel kann eine solche Lösung dazu verwendet werden, Azidose, außer diabetische Ketoazidose, Dehydrierung, Blutelektrolytverarmung, Schock, Fehlernährung und Urämie zu behandeln.

[0015] Da Mischungen von l-Lactatanionen und Pyruvatanionen und Mischungen von d-Betahydroxybutyrat-Anionen und Acetoacetatanionen in solchen Lösungen jeweils gleichgewichtsnahe Paare bilden, die unter normalen physiologischen Bedingungen weit in ihrer Konzentration variieren können, wie es zum Beispiel in meinem US-Patent 4663166 beschrieben ist, können diese Anionen mit wenigen oder gar keinen ungünstigen Nebeneffekten in parenteralen Flüssigkeiten verwendet werden. Darüberhinaus (a) behält die Verwendung dieser Anionenpaare im allgemeinen ein normales Plasma-Milliäquivalentverhältnis von Natriumkationen zu Chloridanionen bei, (b) verhindert daher hyperchlorämische Azidose und (c) erreicht Elektrolyt- und Flüssigkeits- und Wiederbelebungstherapie. Die Anionen, über die in dieser Erfindung gelehrt wird, erlauben einem, die bekannten ungünstigen Effekte von hohen Mengen an d-Lactatanionen zu vermeiden (siehe Veech, RL, Fowler, RC, op wie oben aufgeführt) oder von Acetatanionen, die jetzt die hauptsächlichen organischen Anionen sind, die herkömmlicherweise den parenteralen Flüssigkeiten beigefügt werden (siehe Veech RL. The toxic impact of parenteral solutions on the metabolism of cells: a hypothesis for physiological parenteral therapy. [Die toxische Auswirkung von parenteralen Lösungen auf den Zellmetabolismus: eine Hypothese für die phy-

siologische parenterale Therapie] Am J Clin Nutr 44: 519–551, 1986).

[0016] Andere, weitere Objekte, Ziele, Zwecke, Merkmale, Vorteile, Darstellungen und Anwendungen werden denen, die in dieser Wissenschaft erfahren sind, aus den Lehren der vorliegenden Schrift, die zusammen mit den Ansprüchen eingereicht worden ist, klar werden.

GENAUE BESCHREIBUNG

[0017] Jedes herkömmliche Verabreichungsverfahren ist für die Zwecke der Flüssigkeitstherapie meiner vorliegenden Erfindung geeignet, obwohl parenterale (insbesondere intravenöse) Verabreichung während der Hämo- oder peritonalen Dialyse gegenwärtig vorzuziehen ist.

[0018] In der Praxis basiert die Kalkulierung der Menge einer alkalisierenden Infusionslösung, die bei Erwachsenen benötigt wird, auf einen durchschnittlichen Wert für den Wassergehalt des Körpers von 50 Gewichtsprozent und auf eine einheitliche intra- und extrazellulare Verteilung von d-Betahydroxybutyrat.

[0019] Diese Methode ergibt natürlich nur ungenaue Zahlen. Die Kalkulierung kann durch Ausrechnen der gewünschten Veränderung in der Alkalireserve in Milli-Äquivalenten erleichtert werden. Zum Beispiel muß, um die Alkalireserve bei einem Patienten, der 70 kg wiegt, um 5 mÄqu. zu erhöhen oder zu vermindern, eine Menge von d-Betahydroxybutyrat-Anionen von 70×6×0.5 = 210 mÄqu. verabreicht werden. Um die Gefahr einer Umwandlung der Azidose in eine Alkalose zu vermeiden, wird vor dem Versuch, eine vollständige Normalisierung der Alkalireserve mit Hilfe eine Alkalilösung erreichen zu wollen, abgeraten, und solche Lösungen sollten niemals ohne zusätzliche Gabe von Kalium verabreicht werden.

[0020] Bei Kindern muß man einen höheren Wassergehalt von ungefähr 66% in Betracht ziehen, damit die Rechnung relativ hohe Infusionsmengen ergibt. Die Unterschiede zwischen den berechneten und beobachteten Auswirkungen von alkalisierenden und azidifizierenden Verbindungen kann sehr hoch sein, da die oben angegebene ungefähre Rechnung eine Anzahl von wichtigen Faktoren außer Acht läßt.

[0021] Viele Autoren halten es nicht für ratsam, bei diabetischer Azidose große Mengen an Natriumsalzen ohne Kaliumsalze zu verabreichen. Andererseits wurde über sehr gute Ergebnisse in der intensiven Lactatbehandlung von diabetischem Koma berichtet. Es besteht kein Zweifel, daß eine mäßige Alkalitherapie mit l-Lactat und/oder Pyruvat bei diabetischer Ketose, bei der die Alkalireserve sehr niedrig ist, angezeigt ist, da gezeigt wurde, daß die Insulinaktivität durch Azidose verhindert wird und, daß Azidose den Blutzucker anhebt. Es ist klar, daß die Verwendung von d-Betahydroxybutyrat bei diabetischer Ketoazidose nicht geeignet wäre. Ebenso wird jeder, der in dieser Wissenschaft kundig ist, wohl anerkennen, daß die Ketonkörper für die Anwendung bei schwangeren Frauen nicht geeignet sind.

[0022] Bei der Verwendung von Lösungen wie zum Beispiel der "Lactierten Ringerschen Lösung" (siehe zum Beispiel mein US Patent 4663166), bei übersättigtem Körperwasser und Elektrolyten, ist die 28 mM d,l-Lactat-Lösung der früheren Wissenschaft mit zum Beispiel 28 mM l-Lactat-Lösung ersetzt. Auf diese Weise wird das Na:Cl-Verhältnis in einer solchen L-Lactat-Lösung, wenn gewünscht, auf ein normales Verhältnis von 1,36, das in normalem menschlichen Plasma gefunden wird, hin verschoben. Auf diese Weise wird eine hyperchlorämische Azidose, die wegen der großen Infusionen von normalen Natriumchloridlösungen entsteht, vermieden. Dieselben Betrachtungen gelten auch bei der Verwendung solcher Lösungen in der Dialyse (siehe zum Beispiel meine US-Patente 4663166 und 4668400).

[0023] Eine bevorzugte Anwendung für diese Erfindung besteht in der Verwendung von d-Betahydroxybutyrat, wie angedeutet, in Lösungen. Unter Bedingungen, bei denen eine lange Stabilität von gemischten wäßrigen Lösungen ein praktisches Problem darstellt, verleiht die Verwendung von d-Betyhydroxybutyrat alleine der Lösung Stabilität und ist dem gegenwärtig angewendeten d,l-Lactat oder Acetat vorzuziehen.

[0024] Bei der parenteralen Therapie kann die gesamte Konzentration an d-Betahydroxybutyrat von ungefähr 0,1 bis 2400 Millimol pro Liter gehen. Es können jedoch auch größere und kleinere Mengen, j e nach Umständen verwendet werden. Die Einführungsgeschwindigkeit in einen menschlichen Patienten und die angewendete Dosierung sind im allgemeinen dieselben wie die, die herkömmlicherweise in Lösungen, die zum Beispiel d,l-Lactat enthalten, verwendet werden.

[0025] Die d-Betahydroxybuttersäure kann auch also solche verwendet werden. Zum Beispiel kann sie in Verbindung mit wäßrigen Bicarbonatanionen verwendet werden: zum Beispiel in Lösungen, die Natriumbicarbonat

enthalten. Man kann auch in den Anfangslösungen der vorliegenden Erfindung wäßrige Lösungen, die zusammen mit d-Betahydroxybutyrat mindestens ein Kation aus der Auswahl an Natrium, Kalium, Kalzium, Magnesium und Ammonium verwenden, verwenden.

[0026] Anorganische, physiologisch akzeptierbare Anionen, abgesehen von Natrium, dürfen auch anwesend sein, wie zum Beispiel Chlorid, Phosphat und Sulfat, wenn es gewünscht wird, und wenn sie anwesend sind, sollen die entsprechenden vorliegenden Mengen vorzugsweise jeweils dem entsprechenden physiologischen Niveau ähnlich sein. Ein Unterschied zwischen den Gesamtmilliäquivalenten der Kationen, die in einer Lösung anwesend sind und den Gesamtmilliäquivalenten der organischen Anionen der spezifischen Gruppe, die in der Praxis dieser Erfindung verwendet werden (d-Betahydroxybutyrat), kann durch andere physiologisch akzeptierbare Anionen geliefert werden.

[0027] Es wird als physiologisch von Vorteil angesehen und ist allgemein in der Praxis dieser Erfindung vorzuziehen, die jeweilige Menge der entsprechenden organischen Metabolitanionen, den ungefähren physiologischen Werten entsprechend anzuwenden. Auch, wenn eine Mischung der Monokarboxyl-Metabolitanionen in einer gegebenen Lösung verwendet wird, ist die Verwendung von Redox-Paar-Anionen nicht notwendig, da diese Verwendung dieser bestimmten Monokarboxyl-Metabolitanionen die toxischen Effekte, die bei der gegenwärtigen Verwendung von d,l-Lactat oder Acetat entstehen, nicht hervorrufen. Weiterhin scheint es wünschenswert zu sein, solche anionischen Metabolite in Verbindung mit Bicarbonatanionen bei Bedingungen, bei denen große Volumen von Flüssigkeit verwendet werden sollen und eine Verabreichung von Kalorien nicht gewünscht wird, wie zum Beispiel bei der peritonealen Dialyse, zu verwenden.

[0028] Zusätzlich und auch vorzugsweise kann eine solche Lösung auch mindestens eine osmotisch aktive, im wesentlichen nicht-ionische Substanz in Übereinstimmung mit zum Beispiel Lehren der früheren wissenschaftlichen Meinung bezüglich d,l-Lactat und Acetat enthaltenden Lösungen, enthalten. Beispiele solcher geeigneter nicht-ionischer Substanzen sind auch Glukose (vorzugsweise), Fruktose, Glyzerin und Sorbitol. Typischerweise und auch vorzugsweise hat eine solche Lösung eine Osmolarität im Bereich von 240 bis 2400 mOsmol/Liter.

[0029] Zusätzlich können Formulierungen, die ionische Nährstoffe, wie zum Beispiel l-Aminosäuren enthalten, vom Zusatz mindestens einer der Metabolit-Monocarboxylsäureanionen, die hier näher beschrieben worden sind, einen Nutzen ziehen. Zum Beispiel können die Acetatanionen, die in den gegenwärtigen kommerziellen Aminosäureformulierungen enthalten sind (die zu metabolitischer Knochenkrankheit führen), durch solche Anionen ersetzt werden. Siehe zum Beispiel mein anderes angemeldetes U.S.-Patent Serien-Nummer 810.916, das am 18. Dezember 1985 eingereicht worden ist, und seine teilweise fortführende Anmeldung, die am selben Tag mit eingereicht worden ist.

[0030] Auch hat eine Anfangslösung in der praktischen Anwendung dieser Erfindung vorzugsweise einen pH-Wert im Bereich von 5 bis 9, obwohl für die Anwendung beim Menschen vorzugsweise ein pH-Wert von 7,4 in Erwägung zu ziehen ist.

[0031] Zusätzliche Kationen und Anionen können in der Anfangslösung auch enthalten sein, wie es zum Beispiel in meinem US-Patent 4663166 beschrieben wird.

[0032] Daher kann, wie oben angegeben, eine solche Lösung zusätzlich Bicarbonatanionen enthalten. Der pH der entstehenden Lösung kann auf einen gewünschten Wert eingestellt werden. Ein solcher Wert sollte vorzugsweise im Bereich von ungefähr 6 bis 8,4 sein. Das wird erreicht durch Zugabe der Wasserstoff-Form von d-Betahydroxybuttersäure in einer Menge, die genügend groß ist, daß sie den gewünschten Wert ergibt. Zum Beispiel, wenn ein Anion einer Säure, wie zum Beispiel l-Milchsäure, Brenztraubensäure, d-Betahydroxybuttersäure zu einer Lösung, die anfangs Bicarbonat enthält, gegeben werden soll, ist der gewünschte pH einer solchen Lösung für die Verwendung bei der Hämodialyse beim Menschen, durch folgende Formel wiedergegeben:

$$pK = pK_{a'} - \log \frac{[HCO_3^-]}{2([HCO_3^-] - [HA])} - \frac{1}{2}$$

wobei:
HA ist die Karboxylsäurekonzentration in mol/Liter, $pK_{a'} = 6 \cdot 10$ bei 38°C (siehe Hastings, AB, et al., J. Biol. Chem. 79: 183–192, 1928).

[0033] Bei bevorzugten Anwendungen dieser Art, wie zum Beispiel Anwendungen, die von 28 bis 40 mM/l HCO_3^- enthalten können, können im allgemeinen 2 bis 9 mM/l d-Betahydroxybuttersäure dazugegeben werden. Zur Zeit zieht man solche Lösungen im allgemeinen für eine peritoneale oder Hämodialyse den bereits bestehenden Flüssigkeiten, die Acetessigsäure oder d,l-Lactat enthalten, wegen der Toxizität der gegenwärtig verwendeten Säuren vor.

[0034] Wahlweise kann auch Kohlendioxyd zusätzlich in einer solchen Lösung gelöst werden, zum Beispiel in dem Bereich, der in meinem US-Patent 4663166 beschrieben ist.

[0035] Die praktische Ausübung der Methoden dieser Erfindung erfordert in keiner gegebenen Anfangslösung beide Teile eines redox-aktiven gleichgewichtsnahen Monokarboxyl-Säurenpaares; beide Anteile können einzeln verwendet werden. Auch erfordert eine derartige Anwendung keine Verwendung eines eng definierten Bereiches von Na^+ zu Cl^- Milli-Äquivalent-Verhältnissen (wenn beide dieser anorganischen Ionen anwesend sind).

[0036] Daher kann, wie es hierin beschrieben ist, eine Therapie erreicht werden (einschließlich Neutralisierung von Azidose, außer diabetische Ketoazidose, Dialyse und/oder Flüssigkeits-, Elektrolyt- oder Nährstoffersatz in Übereinstimmung mit der vorliegenden Erfindung), wenn das Anion, das hier beschrieben ist, in einer Anfangslösung, in der die Kationen unter Wasserstoff, Natrium, Kalium, Kalzium, Magnesium und Ammonium ausgewählt werden, verwendet wird.

[0037] Bei der praktischen Anwendung dieser Erfindung ist nur ein monoanionischer durchdringender Metabolit (d-Betahydroxybutyrat) in einer Lösung enthalten.

[0038] Daher enthält zum Beispiel eine Klasse von Lösungen, die charakteristischerweise ein langes Regalleben und eine hohe Stabilität besitzt, als Anionen nur d-Betahydroxybutyrat-Anionen und wird hierin der Einfachheit halber als Klasse I bezeichnet. Diese Klasse ist besonders da nützlich, wo eine Flüssigkeitslagerung für lange Zeit wünschenswert ist.

[0039] In Tabelle I sind die verschiedenen Darstellungen solcher exemplarischer Klassen veranschaulicht.

TABELLE I

Konzentrationsbereich in mMol/Liter

Posten Nr.	Bestandteil	Klasse I
1	Betahydroxybutyrat	0,1 – 2400
2	(Kationen)	10^{-5} – 10^{-9}
	(Wasserstoff)	0 – 2400
	Natrium	0 – 2400
	Kalium	0 – 1200
	Kalzium	0 – 1200
	Magnesium	0- 1200
	Ammonium	0 - 10

[0040] In Tabelle II sind vier Klassen von physiologisch durchdringenden monoanionischen Metabolitlösungen, die für jede der drei Hauptanwendungsgebiete geeignet sind, beschrieben. Die Gattungsklasse ist in Typ-A-Lösungen der Tabelle I beschrieben, in der früher d,l-Lactat verwendet wurde, und solche verbesserten Lösungen können bei der Behandlung gewisser Arten von metabolischer Azidose verwendet werden. Bezüglich oraler oder parenteraler Verwendung in der Wiederbelebung oder in der Behandlung von Azidose oder bei schwerem Flüssigkeitsverlust bei Diarhöe kann die Milli-Osmolarität der Lösungen weit variieren, von 240 mOsmol/L bis 4800 mOsmol/L. Bezüglich früherer Lehrmeinung, wurden hypertonische Natriumchloridlösungen oder hypertonische Ringersche Lactatlösungen bei der Wiederbelebung weitverbreitet verwendet; solche Lösungen können als Typ-A-Lösungen dieser Erfindung neu formuliert werden. Typ-B-Lösungen in Tabelle II sind für Wiederhydratation, elektrolytischen Ersatz, und/oder Ernährung geeignet. Typ-C-Lösungen in Tabelle

II sind für die Verwendung als peritoneale Dialyse- und Hämodialyseflüssigkeiten geeignet. Typ-D-Lösungen können ähnlich verwendet werden wie Typ-C-Lösungen, aber derartige Verwendungen schließen die durchdringenden monoanionischen Metaboliten in ihrer Wasserstoff-Form in Lösungen, die Bicarbonat enthalten, mit ein, damit man einen gewünschten pH-Wert auf eine Weise erreichen kann, die die gegenwärtigen toxischen Effekte der hohen Mengen an Acetat oder d,l-Lactat vermeidet. Diese Klasse-D-Lösungen sind besonders dann geeignet, wenn eine Vermeidung hoher Mengen an Monokarboxylsäuren wünschenswert ist. Wenn normale Metaboliten verwendet werden, verbessern diese neuen Flüssigkeiten die entsprechenden Flüssigkeiten, die nach früherer Lehrmeinung angewendet wurden, wie zum Beispiel Ringersche Lactat- und Hämodialyseflüssigkeiten. Bei geeigneter Dosierung sind diese Flüssigkeiten auch zur oralen Einnahme geeignet, wie zum Beispiel unter Bedingungen, die eine Therapie, bei der eine nahe Patientenbeobachtung nicht möglich ist, erfordern.

[0041] Zum Beispiel kann man eine Behandlung von metabolischer Azidose, außer diabetischer Ketoazidose, oder Wiederbelebung mit verbesserten Natrium-l-Lactat- oder anderen Typ-A-Lösungen, die in Tabelle II beschrieben sind, erreichen. Bei der Behandlung von Azidose wird oft am Anfang eine parenterale Verabreichung gefolgt von einer oralen Verabreichung bevorzugt.

[0042] Zum Beispiel kann man eine parenterale Flüssigkeitstherapie mit verbesserten l-lactierten Ringer-artigen Lösungen (Typ B) erreichen, wenn man die vorliegende Erfindung bei einem menschlichen Patienten, der an Flüssigkeits-, Elektrolyt- und/oder Nährstoffarmut leidet, verwendet. Eine derartige Flüssigkeit kann je nach Wunsch nicht-ionische gelöste Nährstoffe, gewöhnlich Glukose, von 0 bis 280 mmol/Liter enthalten.

[0043] Um ein anderes Beispiel zu geben, man kann Dialyseflüssigkeitstherapie mit einer verbesserten Dialyselösung (Typ C) erreichen, wenn man die vorliegende Erfindung bei einem menschlichen Patienten anwendet. Die herkömmlichen Methoden der Hämo- und peritonealen Dialyse, die der früheren Lehrmeinung bekannt waren, können ebenfalls mit den verbesserten Flüssigkeiten dieser Art verwendet werden. Daher wird die Renalfunktion eines lebenden menschlichen Patienten mindestens teilweise ersetzt, indem das Blut des Patienten durch die eine Seite der Dialysemembran hindurchgelassen wird, während eine Dialyseflüssigkeit durch die andere Seite einer solchen Membran hindurchgelassen wird.

[0044] Bei der Hämodialyse wird vorzugsweise eine Dialyseflüssigkeit vom Typ D verwendet, die von 20 bis 55 mM/L Bicarbonatanionen enthält. Eine solche Lösung enthält auch einen genügenden Anteil an d-Betahydroxybutyrat, das aus der Zugabe der genannten Lösung von d-Betahydroxybuttersäure herstammt in einer Gesamtmenge, die ausreicht, um einen pH im Bereich von 5,5 bis 8,2 zu erzielen. Eine derartige Lösung hat auch eine Milli-Osmolaritat von 250 bis 310 mOs/l.

[0045] Auf ähnliche Weise kann, wenn eine peritoneale Dialyse durchgeführt wird, eine Typ-D-Lösung, die Bicarbonat enthält, verwendet werden und das(die) Karboxyl-Metabolit-Säurematerial(ien), das (die) oben beschrieben ist (sind) (was jeweils zutrifft), das (die) ebenfalls anwesend ist (sind), aber hier in einer Menge, die ausreicht, um einen pH-Bereich von 5,5 bis 7,5 zu erzielen. Die Milli-Osmolarität reicht von 280 bis 550 mOs/L, was durch Auflösung von genügend nicht-ionischen Nährstoffen in einer solchen Lösung erreicht wird.

[0046] Typ-D-Lösungen sind auch für die parenterale Verabreichung geeignet, und bei derartigen Verwendung ist eine geeignete Zusammensetzung von Typ D ähnlich wie die oben erwähnten bei peritonealer Dialyse.

[0047] Man wird es zu schätzen wissen, daß zur Bezeichnung von Millimol pro Liter m/M und mM/L nach herkömmlicher Art verwendet wird.

TABELLE II

Bevorzugte Lösungen (Neu)

Einheiten in mMol/Liter Losung

Bestandteil	Typ A(1)	Typ B(2)	Typ C(3)	Typ D(4)
Kationen				
Na^+	0 - 2400	130 - 160	130 - 145	130 - 145
K^+	0 - 60	2 - 10	0 - 4	0 - 4
Ca^{2+}	0 - 4	0,5 - 2,5	0,5 - 2,0	0 - 2
Mg^{2+}	0 - 3	0 - 1,5	0 - 1,0	0 - 1
Anionen				
Cl^-	0 - 2000	90 - 115	90 - 120	95 - 110
HCO^{3-}	0 - 2000	0	0 - 40	20 - 55
$Pi^{-1,8}$	0 - 50	0	0	
SO_4^{2-}	0 - 1,2	0		
d-Lactat-	0	0	0	
Acetat-	0	0	0	
l-Lactat-	0 - 2400	0 - 55	0 - 55	0 - 20
Pyruvat-	0 - 2400	0 - 55	0 - 55	0 - 20
d-Betahydroxy-butyrat-	0 - 2400	0 - 55	0 - 55	0 - 20
Acetoacetat-	0 - 2400	0 - 55	0 - 55	0 - 20
Nicht-Anionen				
Glukose	0 - 278	0 - 280	0 - 240	0 - 240
pH	5 - 8,2	6,0 - 7,5	5 - 8,2	5,5 - 8,2

(Die Gesamtmenge an l-Lactat-, Pyruvat-, d-Betahydroxybutyrat- und/oder Acetoacetatanionen in irgendeiner gegebenen Lösung ist in dem Bereich von 0,1 bis 2400 mM, wobei die Gesamtanzahl der angegebenen Kationen, die in einer solchen Lösung vorhanden sind, genügend sein muß, damit elektrische Neutralität erreicht wird. Meistens wird jedoch eine Gesamtmenge von 140 – 160 mM an Kationen und dementsprechend eine Gesamtmenge von 140 – 160 mM an Anionen bevorzugt.)(Die Gesamtmenge an l-Lactat-, Pyruvat-, d-Betahydroxybutyrat- und/oder Acetoacetatanionen in irgendeiner gegebenen Lösung ist in dem Bereich von 0,1 – 55 mM, wobei die Gesamtanzahl der angegebenen Kationen, die in einer solchen Lösung vorhanden sind, genügend sein muß, damit elektrische Neutralität erreicht wird. Die Milliosmolarität liegt in dem Bereich von 270 bis 450 mOsmol/Liter.)(Die Gesamtmenge an l-Lactat-, Pyruvat-, d-Betahydroxybutyrat- und/oder Acetoacetatanionen in irgendeiner gegebenen Lösung ist in dem Bereich von 0,1 – 55 mM, wobei die Gesamtanzahl der angegebenen Kationen, die in einer solchen Lösung vorhanden sind, genügend sein muß, damit elektrische Neutralität erreicht wird. Eine solche Lösung sollte auch genügend gelöste, nicht-ionische Bestandteile (wie zum Beispiel Glukose) enthalten, damit eine gewünschte physiologische Milliosmolarität von 250 bis 600 mOsmol/Liter erreicht wird.)(Die Gesamtmenge an l-Lactat-, Pyruvat-, d-Betahydroxybutyrat- und/oder Acetoacetatanionen in irgendeiner gegebenen Lösung ist in dem Bereich von 0,5 bis 20, und noch besser von 1 – 10 mM, wobei die Gesamtanzahl der angegebenen Anionen, die in einer solchen Lösung vorhanden sein sollen, so sein sollte, daß elektrische Neutralität erreicht wird. Für die Hämodialyse sollten solche Lösungen einen pH von 5,5 bis 8,2 haben. Wenn man möchte, kann man auch die Menge an nicht-ionischen Bestandteilen, die in einer solchen Lösung gelöst sind, so wählen, daß sie groß genug ist, damit 280 – 540 Milliosmol pro Liter erhalten werden, wenn solche Lösungen für peritoneale Dialysis verwendet werden. Eine derartige Lösung hat einen pH in dem Bereich von 5,5 bis 7,5.)

[0048] Selbstverständlich ist die Erfindung nicht auf die Merkmale und Darstellungen, die hier besonders dargelegt wurden, sondern kann auch auf andere Art und Weise durchgeführt werden.

Patentansprüche

1. Verwendung einer flüssigen Zusammensetzung umfassend Wasser mit den folgenden darin gelösten Bestandteilen in den jeweils angegebenen Mengen:

Bestandteil	Menge (in mM)
Kationen	
Na^+	0-2400
K^+	0-60
Ca^{2+}	0-4
Mg^{2+}	0-3
Anionen	
1-Lactat$^-$	0
Pyruvat$^-$	0
d-Betahydroxybutyrat$^-$	0,1-2400
Acetoacetat$^-$	0

mit der Maßgabe, daß die Gesamtmengen an d-Betahydroxybutyrat-Anion und Kationen derart sind, daß eine derartige Lösung elektrisch neutral wird, und mit der weiteren Maßgabe, daß die Lösung einen pH-Wert im Bereich von 5 bis 8,2 hat, zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von von diabetischer Ketoazidose verschiedener metabolischer Azidose in einem Menschen.

2. Verwendung einer Lösung umfassend Wasser mit den folgenden darin gelösten Bestandteilen in den jeweils angegebenen Mengen:

Bestandteil	Menge (in mM)
Kationen	
Na^+	130-160
K^+	2-10
Ca^{2+}	0,5-2,5
Mg^{2+}	0-1,5
Anionen	
Cl^-	90-115
1-Lactat$^-$	0
Pyruvat$^-$	0
d-Betahydroxybutyrat$^-$	0,1-55
Acetoacetat$^-$	0

mit der Maßgabe, daß in jeder Lösung die Gesamtmenge der Kationen derart ist, daß die Lösung elektrisch neutral wird, und mit der weiteren Maßgabe, daß die Lösung einen pH-Wert im Bereich von 6,0 bis 7,5 hat, zur Herstellung eines Medikaments zur Rehydration, Elektrolytenzufuhr und Ernährung.

3. Verwendung einer Lösung umfassend Wasser mit den folgenden darin gelösten Bestandteilen in den jeweils angegebenen Mengen:

Bestandteil	Menge (in mM)
Kationen	
Na^+	130-145
K^+	0-4
Ca^{2+}	0,5-2,0
Mg^{2+}	0-1,0
Anionen	
Cl^-	90-120
1-Lactat$^-$	0
Pyruvat$^-$	0
d-Betahydroxybutyrat$^-$	0,1-55
Acetoacetat$^-$	0

mit der Maßgabe, daß in jeder Lösung die Gesamtzahl der vorhandenen angegebenen Kationen derart ist, daß die Lösung elektrisch neutral wird, und mit der weiteren Maßgabe, daß die Lösung einen pH-Wert im Bereich von 5 bis 8,2 hat, zur Herstellung eines Medikaments zur Dialysetherapie.

4. Verwendung nach Anspruch 3, wobei die Lösung zusätzlich 20 bis 55 mM Bicarbonatanionen enthält und wobei die Lösung auch eine ausreichende Menge an d-Betahydroxybutyratanionen enthält, die zumindest teilweise aus der Zugabe von d-Betahydroxybuttersäure zu der Lösung in einer Menge, die ausreicht, um einen pH-Wert im Bereich von 5 bis 8,2 zu ergeben, abgeleitet sind, und die Lösung eine ausreichende Menge an nicht-ionischen gelösten Nährstoffen enthält, um eine Lösungs-Milliosmolarität von 250 bis 550 mOsmol/Liter zu erzielen.

5. Verwendung nach Anspruch 3, wobei die Lösung zusätzlich 20 bis 55 mM Bicarbonatanionen enthält und wobei die Lösung auch eine ausreichende Menge an d-Betahydroxybutyratanionen enthält, die aus der Zugabe von d-Betahydroxybuttersäure zu der Lösung in einer Menge, die ausreicht, um einen pH-Wert im Bereich von 5,5 bis 7,5 zu ergeben, abgeleitet sind, und die Lösung auch eine ausreichende Menge an nicht-ionischen gelösten Nährstoffen enthält, um eine Lösungs-Milliosmolarität von 260 bis 550 mOsmol/Liter zu erzielen.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen