



(19) **UA** (11) **72 735** (13) **C2**
(51)МПК ⁷ **A 61K 33/14, 31/047, 31/715,**
9/08, A 61P 43/00

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 2000116454, 16.04.1999

(24) Дата начала действия патента: 15.04.2005

(30) Приоритет: 15.05.1998 CN 98108902.X

(46) Дата публикации: 15.04.2005

(86) Заявка РСТ:
РСТ/CN99/00055, 19990416

(72) Изобретатель:

Джао Чаоинг, CN

(73) Патентовладелец:

Джао Чаоинг, CN

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В НЕОТЛОЖНОЙ ТЕРАПИИ И СПОСОБ ЕЕ ПРИГОТОВЛЕНИЯ

(57) Реферат:

Данное изобретение относится к фармацевтической композиции и к способу ее приготовления. Композиция содержит, по крайней мере, 1,5 %-ный раствор (отношение массы к объему) хлорида натрия, а также некоторые другие соли натрия, например, бикарбонат натрия, причем концентрация ионов натрия не превышает таковой в 6,9 %-ном растворе (отношение массы к объему) хлорида натрия или эквивалента. В состав композиции входит 3-18 % (отношение массы к объему) одного или нескольких веществ, выбранных из гидроксиэтилкрахмала, декстрана,

карбоксиметилкрахмала, поливинилпирролидона, производных желатина и т.п. Фармацевтическая композиция, предложенная в соответствии с данным изобретением, используется для лечения и реанимации раненых и больных, а также для лечения шокового состояния.

Официальный бюллетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2005, N 4, 15.04.2005. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **72 735** (13) **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61K 33/14, 31/047, 31/715,**
9/08, A 61P 43/00

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 2000116454, 16.04.1999
(24) Effective date for property rights: 15.04.2005
(30) Priority: 15.05.1998 CN 98108902.X
(46) Publication date: 15.04.2005
(86) PCT application:
PCT/CN99/00055, 19990416

(72) Inventor:
Dzao Chaoing, CN
(73) Proprietor:
Dzao Chaoing, CN

(54) **PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR TREATMENT OF PATIENTS IN INTENSIVE CARE UNITS AND
METHOD FOR ITS PREPARATION**

(57) Abstract:

The invention relates to the pharmaceutical composition and the method for its manufacture. The composition contains at least 1.5% (w/v) solution of sodium chloride and other sodium salts, e.g. sodium bicarbonate. The total content of sodium ions should not exceed those in 6.9 (w/v) solution of sodium chloride or its equivalent. The composition comprises 3-18% (w/v) of one or several substances selected from hydroxyethyl derivative of the starch, dextran, carboxymethyl derivative of the starch, polyvinyl

pyrrolidone, gelatin derivatives, etc. The pharmaceutical composition proposed in accordance with the invention is used for treatment of the injured patients in the intensive care units and for the treatment of the state of shock.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2005, N 4, 15.04.2005. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **72 735** (13) **C2**
(51)МПК ⁷ **A 61K 33/14, 31/047, 31/715,**
9/08, A 61P 43/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
2000116454, 16.04.1999

(24) Дата набуття чинності: 15.04.2005

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 15.05.1998 CN 98108902.X

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 15.04.2005

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору РСТ:
PCT/CN99/00055, 19990416

(72) Винахідник(и):
Джао Чаоїнг , CN

(73) Власник(и):
Джао Чаоїнг , CN

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ В НЕВІДКЛАДНІЙ ТЕРАПІЇ І СПОСІБ ЇЇ
ПРИГОТУВАННЯ

(57) Реферат:

Даний винахід відноситься до фармацевтичної
композиції і до способу її приготування.
Композиція містить принаймні 1,5 %-ний розчин
(відношення маси до об'єму) хлориду натрію і,
необов'язково, однієї або більше речовин,
вибраних з хлориду натрію, бікарбонату натрію і
т.п., доти, поки концентрація іонів натрію не
перевищує тієї, яка присутня в 6,9 %-ному розчині
(відношення маси до об'єму) хлориду натрію або

еквівалента, і 3-18 % (відношення маси до об'єму)
однієї або більше речовин, вибраних з
гідроксіетилкрохмалю, декстрану,
карбоксиметилкрохмалю, полівінілпіролідону,
похідних желатини і т.п. Фармацевтична
композиція, запропонована відповідно до даного
винаходу, використовується для лікування і
врятування життя поранених і хворих, а також для
лікування шокowego стану.

Опис винаходу

Даний винахід відноситься до нової фармацевтичної композиції для лікування і порятунку життя поранених і до способу її приготування.

У цей час переливання крові і вливання рідини є важливими заходами для лікування і порятунку життя поранених, особливо при травматичному шоку. Як правило, принцип переливання полягає у "вливанні пацієнту компонента, якого йому бракує, в такій кількості, яка йому необхідна". Наприклад, коли пацієнт втрачає, головним чином, кров, йому потрібно зробити переливання крові, навіть якщо в деяких випадках пацієнт потребує переливання крові, взятої у здорових людей. Коли пацієнт втрачає, головним чином, плазму, йому потрібно зробити переливання плазми або плазмозамінника; коли пацієнт втрачає, головним чином, внутрішньоклітинну рідину, йому потрібно зробити вливання фізіологічного розчину. Фактично, заходи, що вживаються для лікування і збереження життя пацієнта і засновані на приготуванні фізіологічних розчинів на базі нормального складу тіла, або переливання крові від нормальних людей пацієнту з очевидними фізіопатологічними змінами розглядають організм як механічний пристрій, таким чином, ці заходи часто мають наступні недоліки:

(1) Переливання крові. Взагалі, об'єм крові, що переливається компенсує або перевищує об'єм втраченої крові. Якщо потрібна велика кількість крові, джерело крові буває важкодоступним, його вартість висока. Приготування і зберігання вимагають дотримання певних умов. Крім того, перед переливанням деякий час затрачується на визначення групи крові і перевірку перехресних проб, а для людей з рідкісними групами крові могли використовуватися тільки замінники. Переливання крові могло спричинити продукування антитромбоцитарних антитіл і антилейкоцитарних антитіл, а також різні інфекційні захворювання крові, наприклад, СНІД, гепатит В, гепатит С і т.д.

(2) Вливання альбуміну. В альбуміні існує велика потреба, джерело надзвичайно дороге і важкодоступне, спосіб приготування складний, а спосіб зберігання повинен відповідати певним вимогам. Після вливання альбуміну він міг розповсюджуватися по капілярах і не міг бути реабсорбований в судину. Таким чином, це могло викликати інтерстиціальний набряк і могло привести до набряку легенів, ниркової недостатності і серцевій недостатності і, в кінцевому результаті, до летального випадку. Вливання альбуміну могло привести до очевидного зниження змісту A_1 , A_2 , В- і (-глобулінів і фібриногену, зниженню імунітету і негативно вплинути на функцію коагуляції крові.

(3) Вливання фторвуглецю як плазмозамінника. Це вимагає великої кількості замінника з одночасним вдиханням кисню при високому тиску компонентів дихальної суміші. В іншому випадку потреба організму не задовольняється. Фторвуглець як плазмозамінник повинен зберігатися при низькій температурі, а його транспортування незручне. Так, наприклад, за тридцять хвилин перед вливанням пацієнту треба вприснути 10мг дексаметазону. Заморожену ін'єкцію для вливання потрібно розморозити. Таким чином, процедури є складними. Після вливання, протягом 5-10 хвилин потрібно вести спостереження. Вливання фторвуглецю в якості плазмозамінника могло викликати побічні реакції, наприклад, анафілаксію, гіпотензію, тромбоцитемію, гепатоспленомегалію, ослаблення імунітету і розлад системи фібринолізу.

(4) Вливання збалансованих буферних розчинів. Кількість розчинів, що вливаються повинна в три рази перевищувати об'єм втраченої крові, щоб підтримати кров'яний тиск. 60-80% розчину, що вливається могло піти з кровоносної судини, що могло викликати набряк тканин (наприклад, набряк мозку, набряк легенів) і ниркову недостатність, що, в свою чергу, могло викликати труднощі при подальшому терапевтичному лікуванні.

(5) Вливання фізіологічного розчину. Кількість розчину, що вливається також повинна в три рази перевищувати об'єм втраченої крові. Його ефективність нижче, ніж у збалансованих буферних розчинів, а побічні ефекти більш істотні.

Для розв'язання проблем переливання крові і вливання розчинів фахівцями в даній області техніки були проаналізовані методи антишокової терапії з використанням гіпертонічного розчину хлориду натрію. Наприклад, 7,5%-ого (відношення маси до об'єму) розчину NaCl, запропонованого Velasco. Однак гіпертонічний розчин NaCl декілька токсичний для організму.

Більшість дослідників було запропоновано вводити гіпертонічний розчин NaCl при антишовковій терапії внутрішньовенним уприскуванням, однак це приводить, як правило, до очевидних ускладнень, наприклад, гіпотензії, розриву клітин крові, що викликається надлишком гіпертонічного розчину, серцевої недостатності, ослабленню ниркової функції і розладу нервової системи.

Таким чином, можна побачити, що існує потреба в нових антишовкових лікарських засобах для повної зміни фізіопатологічного стану, що викликається шоком, з метою виграшу часу для подальшого терапевтичного лікування після невідкладного лікування і отримання можливості більш ефективного лікування і порятунку життя поранених і хворих з підвищеним коефіцієнтом виживаності.

Метою даного винаходу є створення фармацевтичної композиції на базі відомого джерела, з меншим дозуванням, більш швидкодіючої і ефективної, з меншими побічними ефектами, з більш розширенням колом використання і без обмежень відносно груп крові, а також без яких-небудь спеціальних умов зберігання.

Іншою метою даного винаходу є створення способу приготування вказаної фармацевтичної композиції.

У даному винаході запропонована нова концепція рідинної терапії шокowego стану, заснована на трьох аспектах міркувань. Що стосується першого аспекту, який відноситься до існуючої в-цей час схеми прийому лікарського засобу, прийнятий наступний принцип: "вливати той компонент, в якому має потребу пацієнт, потім вливати в тій кількості, в якій має потребу пацієнт". З урахуванням фізіопатологічного стану пацієнта,

викликаного шоком, існує нагальна потреба в розчині сполук, що містить гіпертонічний іон натрію (або комбінацію різних кристалів або комбінацію різних кристалів і різних колоїдів, і т.д.), для негайного попереднього поліпшення мікроциркуляції, тканинної перфузії і гемодинаміки. Потім, в світлі практичної вимоги, вводиться або ізоосмотичний розчин, або відповідний гіпоосмотичний розчин, або суцільна кров, або концентрована суспензія еритроцитів, що здійснюється з метою поліпшення дії розчину, що впливається останнім, коли стан пацієнта був заздалегідь поліпшений раніше введенням гіпертонічним розчином, і зменшення можливого надмірного зневоднення деяких клітин гіпертонічним розчином, введенням раніше. Що стосується другого аспекту, що відноситься до існуючого в цей час необґрунтованого співвідношення між колоїдами і кристалами в розчинах, що переливаються пацієнтам, які знаходяться в стані шоку, їх нормальних фізіологічних концентрацій, що приготавливаються на основі, і з урахуванням того факту, що властивості і здібність до об'ємного розширення колоїдів альбуміну в крові різні, вважається, що замість нормальної людської фізіологічної пропорції пацієнтам повинні вводитися розчини, що переливаються з таким співвідношенням колоїдів і кристалів, яке б відповідало фізіопатологічному стану пацієнтів. Таким чином, введення лікарського засобу відповідно до показань могло б привести до зменшення дози, підвищення ефективності і зниження ускладнень. Що стосується третього аспекту в зв'язку з багатьма неадекватними результатами антишовкових експериментальних досліджень (наприклад, тваринні моделі, обґрунтована концентрація і Швидкість вливання гіперосмотичних розчинів), що проводилися до цього часу, було проведено велике число експериментальних досліджень, які принесли успішні результати.

З урахуванням згаданих вище трьох аспектів міркувань, зроблених на основі теоретичних вишукувань і клінічних експериментів, конкретні варіанти здійснення даного винаходу були створені на базі експериментів на тваринах і клінічної практики.

Цілі даного винаходу досягаються завдяки наступним варіантам його здійснення. Фармацевтична композиція містить 1,5-6,9% (відношення маси до об'єму) однієї або більше речовин, вибраних з хлориду натрію, бікарбонату натрію, хлориду калію, сульфату магнію, хлориду кальцію, глюконату кальцію, лактату кальцію, лактату натрію, ацетату натрію і трис(гідроксиметил)амінометану (далі: трис); і 3-18% (відношення маси до об'єму) однієї або більше речовин, вибрані з гідроксиетилкрохмалю, декстрану, карбоксиметилкрохмалю, полівінілпіролідону (ПВП), похідних желатину, зрідженої глюкози, глюкози, фруктози, лактози, гліцерину, ксилітолу, альгілату натрію, N-2-гідроксипропілакриламід, етиленепоксидполіпропіленагліколю, пектину, маніту і пентагідроксиетилкрохмалю (Pentastarch), а також інші речовини, звичайно присутні в ін'єкційних розчинах, в тій мірі, поки вміст хлориду натрію складає не менше за 1,5% (відношення маси до об'єму), а концентрація іона натрію не перевищує тієї, яка присутня в 6,9%-ному (відношення маси до об'єму) розчині хлориду натрію або еквівалента.

Переважаюча композиція відповідно до даного винаходу містить 4,2(0,2г хлориду натрію і 7,6(0,6г гідроксиетилкрохмалю на 100мл.

У цій композиції вказаний гідроксиетилкрохмаль містить щонайменше 10%-ий гідроксиетилкрохмаль з молекулярною масою 25000-45000.

Вказані декстран має молекулярну масу 40000-230000, карбоксиметилкрохмаль має молекулярну масу 30000-80000, ПВП має молекулярну масу 5000-70000, зріджена глюкоза має молекулярну масу 8000-12000, альгілат натрію має молекулярну масу 20000-26000, пектин має молекулярну масу 20000-40000, пентагідроксиетилкрохмаль є продуктом DuPont Company (Pentastarch) з молекулярною масою 264000.

Вказані похідні желатину мають молекулярну масу 20000-35000 і вибрані з карбамідсполученого желатину, модифікованого рідкого желатину, окисованого поліжелатину і поліпептиду розщепленого желатину.

Відомі ін'єкційні розчини вибрані з води для ін'єкції, фізіологічного розчину, збалансованих буферних розчинів, розчину глюкози, розчину лактату натрію, розчину ацетату натрію, трис-розчину і розчину глюкози і хлориду натрію.

Композиція відповідно до даного винаходу приготавлиється таким чином: розчинення 3-18г загальної кількості однієї або більше речовин, вибраних з гідроксиетилкрохмалю, декстрану, карбоксиметилкрохмалю, ПВП, похідних желатину, зрідженої глюкози, глюкози, фруктози, лактози, гліцерину, ксилітолу, альгілату натрію, N-2-гідроксипропілакриламід, етиленепоксидполіпропіленагліколю, пектину, маніту і пентагідроксиетилкрохмалю, в 100мл загального об'єму одного ін'єкційного розчину або суміші декількох ін'єкційних розчинів, вибраних з води для ін'єкції, фізіологічного розчину, збалансованих буферних розчинів, розчину глюкози, розчину лактату натрію, розчину ацетату натрію, трис-розчину і розчину глюкози і хлориду натрію; подальше додання 1,5г хлориду натрію і 0-5,4г однієї або більше речовин, вибраних з хлориду натрію, бікарбонату натрію, хлориду калію, сульфату магнію, хлориду кальцію, глюконату кальцію, лактату кальцію, лактату натрію, ацетату натрію і трис, у вказаній вище пропорції, подальше змішування і розчинення з отриманням композиції відповідно до даного винаходу.

Переважними технічними варіантами здійснення є наступні: (i) Приготування гідроксиетилкрохмалю. Відповідно до пропорції 1:0,8-0,875:0,04-0,042 (відношення маси до об'єму і до об'єму) кукурудзяний крохмаль або сорговий крохмаль, 95%-ий етанол і 35-38%-ну хлористоводневу кислоту змішують, температуру суміші підвищують до 65-80°C з метою гідролізу крохмалю, потім додають 16%-ний розчин гідроксиду натрію в пропорції 0,6-0,7:1 (відношення об'єму до маси) вказаного розчину по відношенню до крохмалю. Потім додають етиленепоксид в пропорції 0,35-0,5:1 (при масовому співвідношенні компонентів) по відношенню до крохмалю, після чого суміш нагрівають до 65-75°C з метою гідроксиетилування крохмалю. (ii) Технологія приготування композиції. Додаючи відповідний об'єм води, отримують 7,6±0,6%-ний (відношення маси до об'єму) розчин гідроксиетилкрохмалю. Для знебарвлення розчину шляхом адсорбції додають відповідну кількість активованого

вугілля. Після фільтрації рН регулюють до 5,5-7 і додають 4 ±0,2г хлориду натрію, а потім знов додають активоване вугілля для знебарвлення розчину шляхом адсорбції. Після фільтрації через 0,8-мікрометровий мікропористий фільтр отримують переважну композицію відповідно до даного винаходу.

Нижче слідують приклади, що детально ілюструють даний винахід.

Приклад приготування

Приготування гідроксиетилкрохмалю

100г кукурудзяного або соргового крохмалю змішують з 87мл 95%-ного етанолу і 35%-ний хлористоводневої кислоти. Температуру підвищують до 70°C з метою гідролізу крохмалю, потім додають 60мл 16%-ного розчину гідроксиду натрію, потім додають 45г епоксидану, після чого суміш нагрівають до 70°C з метою завершення гідроксиетилювання крохмалю. Відповідно до формули. і описаної вище методики приготування отримують гідроксиетиленкрохмаль з молекулярною масою 25000-45000.

Приклад 1.

Приготовляють у відповідності до наступного складу суміші:

гідроксиетиленкрохмаль	7,6г
хлорид натрію	4,2г
вода для ін'єкції	додають до 100мл*

7,6г гідроксиетиленкрохмалю розчиняють в 100мл води для ін'єкції. Додають 0,5г активованого вугілля і суміш перемішують при 90°C протягом 15 хвилин. Після фільтрації через азбестовий плоский фільтр додають 4,2г хлориду натрію (використовуючи фармацевтичну чистоту) і розчиняють в умовах перемішування. Додають 0,5г активованого вугілля і суміш перемішують при 90°C протягом 10 хвилин. Після фільтрації через азбестовий плоский фільтр і 0,8-мікроміліметровий фільтр отриманий фільтрат переносять в 250- або 500-міліметрові скляні або пластикові пляшки (балони), після чого пляшки або балони герметично закривають і стерилізують при тиску 1,05кг/см² і температурі 121-123°C, внаслідок чого отримують фармацевтичну композицію відповідно до даного винаходу.

Приклад 2.

Приготовляють у відповідності до наступного складу суміші:

декстран	9г
гідроксиетиленкрохмаль	3г
хлорид натрію	1,5г
бікарбонат натрію	3,4г
фізіологічний розчин	додають до 100мл

Згаданий вище декстран (що виробляється глюкозною фабрикою, Шанхай [Shanghai]) і гідроксиетиленкрохмаль (приготований відповідно до прикладу приготування) розчиняють в фізіологічному розчині і адсорбують і знебарвлюють активованим вугіллям відповідно до методики, викладеної в прикладі 1. Потім послідовно додають згаданий вище хлорид натрію і бікарбонат натрію і розчиняють в умовах перемішування. Після цього отриманий розчин знебарвлюють, фільтрують, стерилізують і наповнюють, внаслідок чого отримують фармацевтичну композицію відповідно до даного винаходу.

Приклад 3.

Приготовляють у відповідності до наступного складу суміші:

полівінілпіролідон (ПВП) (що виробляється Bayer)	12г
хлорид натрію	2г
ацетат натрію	4г
10%-ний розчин глюкози	додають до 100мл

Відповідно до методики, викладеної в прикладі 2, за винятком того, що декстран і гідроксиетиленкрохмаль замінюють на ПВП, бікарбонат натрію замінюють на ацетат натрію, а фізіологічний розчин замінюють на розчин глюкози, отримують фармацевтичну композицію відповідно до даного винаходу.

Приклад 4.

Приготовляють згідно з наступним складом суміші:

альгінат натрію (що виробляється дитячою фармацевтичною фабрикою Гуанхі [Guangxi])	18г
хлорид натрію	1,5г
вода для ін'єкції	додають до 100мл

Відповідно до методики, описаної в прикладі 1 для приготування згаданого вище складу, отримують фармацевтичну композицію відповідно до даного винаходу.

Приклад 5.

Приготовляють згідно з наступним складом суміші: пектин (що виготовляється госпіталем №185 PLA)	3г
пентагідроксиетиленкрохмаль (що виготовляється DuPont Company)	4г
хлорид натрію	4г

Відповідно до методики, описаної в прикладі 1, пектин, пентагідроксиетиленкрохмаль і маніт розчиняють в розчині лактату натрію, потім додають хлорид натрію і розчиняють.

Приклад 6.

Приготовляють згідно з наступним складом суміші:

зріджена глюкоза (що виготовляється південно-західною фармацевтичною фабрикою №5, Хонкін [Chongqing])	7г
N-2-гідроксипропілакриламід	2г
хлорид натрію	4,4г
вода для ін'єкції	додають до 100мл

Використовуючи методику, описану в прикладі 1, przygotowляють фармацевтичну композицію відповідно до даного винаходу і згідно із згаданою вище формулою.

Приклад 7.

Приготовляють згідно з наступним складом суміші:

фруктоза (що виготовляється фабрикою реактивів №2, Шанхай [Shanghai])	5г
ксилітол (що виготовляється заводом хімічної органіки, Ляоян [Liaoyang])	4г
хлорид натрію	4,8г
вода для ін'єкції	додають до 100мл

Використовуючи методику, описану в прикладі 1, przygotowляють фармацевтичну композицію відповідно до даного винаходу і згідно із згаданою вище формулою.

Приклад 8.

Приготовляють згідно з наступним складом суміші:

гліцерин	2г
лактоза (що виготовляється фабрикою реактивів №2, Шанхай [Shanghai])	5г
хлорид натрію	6г
вода для ін'єкції	додають до 100мл

Використовуючи методику, описану в прикладі 1, przygotowляють фармацевтичну композицію відповідно до даного винаходу і згідно із згаданою вище формулою.

Випробування 1: експеримент на тваринах

У дорослих здорових гібридних собак незалежно від статі в умовах місцевої анестезії ізолюють стегнову артерію і стегнову вену, потім відповідно вставляють катетери.

Артеріальний канал з'єднують з монітором серцево-судинної функції моделі CF-II [дозвіл (Шанхай [Shanghai]) № Hu-Yao-Qi-Jian (Zhun)-][97-221103] з метою контролювання стану серцево-судинної системи. Цим собакам проводять кровопускання з метою контролювання стану серцево-судинної системи. Потім цим собакам протягом приблизно 15 хвилин проводять кровопускання до досягнення середнього артеріального тиску (МАР) порядку 40-50мм.рт.ст. (1мм.рт.ст.=133,322Па). Підтримують цей рівень кров'яного тиску протягом однієї години, потім вливають продукт, який приготований відповідно до методики, викладеної в прикладі 1, при дозуванні 8мл/кг.

Після вливання протягом чотирьох годин контролюють серцево-судинну діяльність і об'єм сечі, що виділяється. У приведених нижче таблицях кров'яний тиск і інші показники виражені в процентному відношенні до відповідно їх основних рівнів, а одиницею об'єму сечі, що виділяється є мл/кг маси тіла на годину.

Композиція за прикладом 1 згідно з винаходом була введена 48 пацієнтам в госпіталі №105 (Хефей [Hefei], провінція Анхуй [Anhui]). Сумарна ефективна доза становила 100%. У більшості пацієнтів кров'яний тиск піднявся, об'єм сечі збільшився, а кінцівки під час переливання стали теплими. На декількох пацієнтів, яких звичайні лікарські засоби вже не могли повернути в колишній стан, композиція за прикладом 1 згідно з винаходом почала діяти через 5-10 хвилин після вливання. Функція системи кровообігу пацієнтів по суті відновилася (і не було очевидних клінічних ускладнень).

Таблиця 1

Порівняльний аналіз композиції згідно з винаходом і суцільною кров'ю при рівному об'ємі відновлення серцево-судинної функції у собак, що знаходяться в шоковому стані [одиниця вимірювання: % в порівнянні з відповідним базальним рівнем]

		після переливання				
		30мін.	1год.	2год.	3год.	4год.
Систолічний тиск	Композиція за винаходом Рівний об'єм суцільної крові	75±4	76±4	77±4	78±5	79±5
		67±5 (p<0,01)	69±6 (p<0,01)	73±4 (p<0,05)	73±4 (p<0,05)	77±7
Діастолічний тиск	Композиція за винаходом Рівний об'єм суцільної крові	77±5	79±5	81±4	81±5	81±5
		69±6 (p<0,01)	73±8 (p<0,05)	76±7 (p<0,05)	76±7 (p<0,05)	82±12

5	Середній артеріальний тиск	Композиція за винаходом Рівний об'єм суцільної крові	76±4 68±5 (p<0,01)	78±4 71±6 (p<0,01)	79±4 74±4 (p<0,05)	80±5 75±4 (p<0,05)	80±5 80±8
	Скорочення серцевого м'яза	Композиція за винаходом Рівний об'єм суцільної крові	77±5 69±6 (p<0,01)	79±5 73±8 (p<0,05)	81±4 76±7 (p<0,05)	81±4 76±8 (p<0,05)	81±5 82±12
	Хвилинний серцевий викид	Композиція за винаходом Рівний об'єм суцільної крові	105±13 89±10 (p<0,05)	106±14 83±18 (p<0,01)	03±14 83±15 (p<0,01)	106±12 88±23 (p<0,01)	106±17 88±16
10	Кінцевий діастолічний об'єм	Композиція за винаходом Рівний об'єм суцільної крові	82±4 78±7 (p<0,05)	82±3 78±9 (p<0,05)	83±4 80±7	84±3 82±8	84±4 84±8

Таблиця 2				
Порівняльний аналіз композиції згідно з винаходом і суцільною кров'ю. Для об'єму сечі у собак, що знаходяться в шоковому стані, в стадії відновлення [одиниця вимірювання: мл/кг/год]				
	після переливання			
	1 год.	2 год.	3 год.	4 год.
Композиція за винаходом	2,23±1,03	0,94±0,22	0,95±0,29	1,00±0,30
Рівний об'єм суцільної крові	0,33±0,21 (p<0,01)	0,27±0,16 (p<0,01)	0,73±0,41	0,61±0,25 (p<0,05)

Випробування 3: експеримент на короточасний токсичний ефект

Коли собакам давали дозу, в 2,5 рази перевищуючу людську дозу, яка-небудь негативна дія не спостерігалася. При збільшенні дози, що рекомендується в 5 раз у собак спостерігалися слиновиділення і блювота. При збільшенні дози, що рекомендується в 3,75 разу у собак спостерігалася блювота без слиновиділення. Всі собаки, яким був введений лікарський засіб, прожили більш 45 днів. При збільшенні дози, що рекомендується в 7,5 разу у собак, яким був введений лікарський засіб, спостерігався летальний ефект. У легенях і цільових органах була помітно локалізована кровотеча.

Композицію, запропоновану відповідно до даного винаходу, можна було вливати внутрішньовенно при дозуванні 8мл вказаної композиції на кілограм маси тіла. Її можна було використати безпосередньо для лікування і порятунку життя пацієнтів, що знаходяться в шоковому стані, що має комплексні травми або кровотечу і т.д., з метою повернення пацієнтам їх фізіопатологічного стану, а також для виграву часу, необхідного для подальшого лікування.

У порівнянні з попереднім рівнем техніки фармацевтична композиція, запропонована відповідно до даного винаходу, має наступні істотні ознаки і переваги:

1. Значно знижений об'єм переливання. Загалом, доза для більшої частини пацієнтів становить 500мл або менше за 500мл. Навіть якщо у пацієнтів спостерігається рясна кровотеча, досить зробити вливання лише 1/4-1/6 об'єму втраченої крові. Таким чином, це могло значно знизити коефіцієнт захворюваності відносно набряку тканин або надмірного навантаження на серця.

2. Швидкий лікувальний ефект. Спостерігається буквально через 5-10 хвилин після вливання, причому гемодинаміка значно поліпшується.

3. Висока ефективність. Як показало випробування 1, композиція, запропонована відповідно до винаходу, мала більш високу ефективність, ніж та, яка відповідає рівному об'єму свіжої суцільної крові. Крім того, хоч композиція, запропонована відповідно до винаходу, не надає якої-небудь дії, пов'язаної з перенесенням кисню, вона, проте, могла поліпшувати мікроциркуляцію і загальний стан з метою зменшення споживання кисню і збільшення перенесення кисню. Таким чином, можна було зекономити щонайменше 50 % крові, що переливається, усунути суперечність, пов'язану з короточасним кровопостачанням, зменшити ускладнення, що викликаються переливанням крові і значно знизити економічні витрати для пацієнтів.

4. Підтримка високої ефективності протягом тривалого проміжку часу. Як показало випробування 1, після вливання композиції, запропонованої відповідно до винаходу, поліпшені гемодинаміка і загальний стан могли зберігатися протягом більш 3-4 годин, навіть якщо всі інші вливання і введення інших лікарських засобів не були здійснені.

5. Виключення необхідності в спеціальних умовах зберігання. Композиція могла зберігатися при кімнатній температурі і просто використовуватися шляхом внутрішньовенного або внутрішньокісткового вливання і зручного транспортування без спеціальних пристроїв і спеціальних носіїв.

6. Виключення необхідності у визначенні групи крові і відборі перехресних проб. Вона придатна для людини з будь-якою групою крові. Таким чином, для порятунку життя поранених і пацієнтів мав би місце виграв цінного часу.

7. Широкий діапазон використання. Вона могла б бути широко використана при лікуванні пацієнтів, що мають шок різного вигляду, травматичний опік мозку, комплексні травми, кардіогенний шок, викликаний інфарктом міокарда правого шлуночка, гіпотензію, викликану гемодіалізом, біліарний панкреатит, інтоксикацію серцево-судинної системи, викликану наркотиком, печінковим ехінокозоз, і хворих на стадії хірургічної операції.

8. Зміна моделі введення лікарського засобу. Композиція, запропонована відповідно до винаходу, могла б

вводиться краплинним способом замість примусової подачі, завдяки чому вона могла б бути зручно використана з меншими ускладненнями.

У загальних рисах, в порівнянні з відомими методами лікування композиція згідно з даним винаходом володіє унікальною перевагою і теоретичною новизною для лікування і порятунку життя поранених і хворих, завдяки чому вона набуває великої значущості.

Формула винаходу

1. Фармацевтична композиція, яка містить принаймні 1,5 % (відношення маси до об'єму) хлориду натрію та, необов'язково, одну або більше речовин, вибраних з хлориду натрію, бікарбонату натрію, лактату натрію, ацетату натрію і тріс(гідроксиметил)амінометану, доти, поки концентрація іонів натрію не перевищує тієї, яка присутня в 6,9 %-ному (відношення маси до об'єму) розчині хлориду натрію або еквівалента, і 3 - 18 % (відношення маси до об'єму) однієї або більше речовин, вибраних з гідроксіетилкрохмалю, декстрану, карбоксиметилкрохмалю, полівінілпіролідону (ПВП), похідних желатини, зрідженої глюкози, глюкози, фруктози, лактози, гліцерину, ксилітолу, альгілату натрію, N-2-гідроксипропілакриламід, етиленпоксидполіпропіленгліколю, пектину і пентагідроксіетилкрохмалю, за виключенням маніту, а також ін'єкційний розчин, вибраний з води для ін'єкцій та розчину глюкози.

2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка містить $4,2 \pm 0,2$ г хлориду натрію і $7,6 \pm 0,6$ г гідроксіетилкрохмалю на 100 мл.

3. Фармацевтична композиція за п. 1 або п. 2, яка відрізняється тим, що гідроксіетилкрохмаль містить щонайменше 10 % гідроксіетилкрохмалю з молекулярною масою 25000 - 45000.

4. Фармацевтична композиція за п. 1, яка відрізняється тим, що похідні желатини мають молекулярну масу 20000 - 35000 і вибрані з карбамідсполученої желатини, модифікованої рідкої желатини, оксидованої поліжелатини і поліпептиду розщепленої желатини.

5. Фармацевтична композиція за п. 1, яка відрізняється тим, що декстран має молекулярну масу 40000 - 230000, карбоксиметилкрохмаль має молекулярну масу 30000 - 80000, ПВП має молекулярну масу 5000 - 700000, зріджена глюкоза має молекулярну масу 8000 - 12000, альгілат натрію має молекулярну масу 20000-26000, пектин має молекулярну масу 20000 - 40000, пентагідроксіетилкрохмаль має молекулярну масу 264000.

6. Спосіб приготування фармацевтичної композиції за п. 1, що включає: розчинення 3 -18 г однієї або більше речовин, вибраних з гідроксіетилкрохмалю, декстрану, карбоксиметилкрохмалю, ПВП, похідних желатини, зрідженої глюкози, глюкози, фруктози, лактози, гліцерину, ксилітолу, альгілату натрію, N-2-гідроксипропілакриламід, етиленпоксидполіпропіленгліколю, пектину і пентагідроксіетилкрохмалю, в 100 мл загального об'єму одного або суміші декількох ін'єкційних розчинів, вибраних з води для ін'єкції та розчину глюкози; подальше додавання 1,5 г хлориду натрію і 0-5,4 г однієї або більше речовин, вибраних з хлориду натрію, бікарбонату натрію, лактату натрію, ацетату натрію і тріс(гідроксиметил)амінометану, з подальшим їх розчиненням при перемішуванні.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2005, N 4, 15.04.2005. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.