



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2000 01120**

(22) Data de depozit: **16.04.1999**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **29.05.2009** BOPI nr. 5/2009

(30) Prioritate:
15.05.1998 CN 98108902.X

(86) Cerere internațională PCT:
Nr. **CN 99/00055 16.04.1999**

(87) Publicare internațională:
Nr. **WO 99/59602 25.11.1999**

(73) Titular:
• **ZHAO CHAOYING, CHANGHAI ROAD**
170-7-602, 200433, SHANGHAI, CN

(72) Inventatori:
• **ZHAO CHAOYING, CHANGHAI ROAD**
170-7-602, 200433, SHANGHAI, CN

(74) Mandatar:
PATENTMARK S.R.L.,
STR. DR. N. TURNESCU, NR. 2, SECTOR
5, BUCUREȘTI

(56) Documente din stadiul tehnicii:
WO A 09119503, WO A 09213915

(54) **COMPOZIȚII FARMACEUTICE PENTRU TRATAMENTUL DE
URGENȚĂ ȘI PROCEDU DE PREPARARE A ACESTORA**

(57) **Rezumat:**

Invenția se referă la o compoziție farmaceutică și la o metodă de producere a acesteia, care cuprinde 1,5...6,9% (greutate/volum) una sau mai multe substanțe alese dintre clorură de sodiu, bicarbonat de sodiu, clorură de potasiu, sulfatul de magneziu, clorură de calciu, gluconat de calciu, lactat de calciu, lactat de sodiu, acetat de sodiu și *tris*-(hidroximetil)aminometan, și 3...18% (greutate/volum) una sau mai multe substanțe alese dintre hidroxietil amidon, carboximetil amidon, polivinil-pirolidonă (PVP), derivați de gelatină, fructoză, lactoză, glicerină, xilitol, alginat de sodiu, N-2-hidroxi-propilacrilamidă, pectină și pentahidroxietil amidon,

precum și restul de soluții pentru injectare, convenționale, astfel încât clorura de sodiu să nu fie într-o proporție mai mică de 1,5% (greutate/volum), iar concentrația ionului de sodiu nu este mai mare decât cea a unei soluții de clorură de sodiu 6,9% (greutate/ volum) sau echivalent, și în care hidroxietil amidonul, atunci când este prezent, este în proporție de cel puțin 10%, având o greutate moleculară de 25.000-45.000, utilizată în tratamentul și salvarea răniților.

Revendicări: 6



RO 122394 B1

1 Prezenta invenție se referă la noi compoziții farmaceutice, pentru tratamentul și
salvarea răniților, și la un procedeu de preparare a acestora.

3 Este cunoscut faptul că, în zilele noastre, transfuzia de sânge și infuzia de fluide sunt
măsuri importante în tratamentul și salvarea răniților, în special, a celor cu șocuri traumatice.
5 De regulă, principiul transfuziei este "infuzia componentului în care pacientul este deficitar,
în cantitatea pe care acest pacient o necesită". De exemplu, atunci când pacientul a pierdut,
7 în principal, sânge, el necesită transfuzie de sânge, chiar dacă uneori acesta are nevoie să
fie transfuzat cu sânge de la indivizi normali. Atunci când pacientul a pierdut, în principal,
9 plasmă, atunci trebuie să i se transfuzeze această plasmă sau un multiplicator al volumului
de plasmă; atunci când pacientul a pierdut, în principal, lichid intracelular, trebuie să i se
11 infuzeze soluție fiziologică de clorură de sodiu. De fapt, măsurile de tratament și salvare
destinate formulării de soluții pe baza compoziției normale a corpului sau transfuzia de sânge
13 de la indivizi normali către un pacient cu schimbări fiziopatologice evidente înseamnă o
tratare a organismului în mod asemănător unui dispozitiv mecanic, măsurile respective
15 având adesea următoarele dezavantaje:

(1) *Transfuzia de sânge.* În general, volumul de sânge transfuzat este apropiat sau
17 depășește volumul de sânge pierdut. Dacă este necesară o cantitate mare de sânge, sursa
de sânge este dificil de găsit, iar costul este exagerat. Prepararea și depozitarea necesită
19 anumite condiții. În plus, înaintea transfuziei, este nevoie de un anumit timp pentru teste de
grup sanguin sau de compatibilitate, iar pentru persoane cu grupe rare de sânge, se pot
21 folosi numai înlocuitori. Transfuzia de sânge ar putea avea ca rezultat producerea de
anticorpi anti-plachete și anticorpi anti-leucocite ca și diverse boli infecțioase hematogene
23 ca de exemplu SIDA, hepatita B, hepatita C etc.

(2) *Infuzia de albumină.* Există o mare cerere, sunt dificilăți, deoarece sursa este
25 foarte scumpă, metodele de preparare dificile și cerințe specifice de depozitare. După infuzia
de albumină, aceasta poate să iasă prin capilare și nu mai poate fi reabsorbită în vas. De
27 aceea se produc edeme interstițiale, putând avea ca rezultat edemul pulmonar, accidente
renale, insuficiență cardiacă și, în final, creșterea mortalității. Infuzia de albumină ar putea
29 avea ca rezultat o reducere evidentă a globulinelor α_1 , α_2 , β , γ și a fibrinogenului, cauzând
reducerea imunității și afectând funcția de coagulare a sângelui.

(3) *Infuzia de fluorcarbon ca înlocuitor de plasmă.* Această infuzie necesită o cantitate
31 mare de substituent și inhalarea simultană de oxigen, cu presiune mare a componentului.
De altfel, cererea organismului nu este satisfăcută. Fluorcarbonul, ca substituent de plasmă,
33 trebuie păstrat la temperatură joasă, iar transportul lui nu este convenabil. De exemplu, cu
35 30 min înaintea infuziei, pacientul trebuie să fie injectat cu 10 mg de dexametazon. Injecția
congelată pentru infuzie trebuie să fie dezghețată, procedura fiind astfel complicată. După
37 infuzie, observația trebuie să fie continuată 5...10 min. Infuzia de fluorcarbon, ca înlocuitor
de plasmă, ar putea induce reacții adverse, cum ar fi anafilaxie, hipotensiune,
39 trombocitopenie, hepatosplenomegalie, reducerea imunității și anormalitatea sistemului de
fibrinoliză.

(4) *Infuzia de tamponare de compensare.* Volumul de infuzie trebuie să fie de trei ori
41 mai mare decât volumul de sânge pierdut, pentru a menține presiunea sângelui. 60...80%
43 din soluția infuzată poate să iasă din vasul de sânge, având ca rezultat edeme de țesut (de
exemplu, edeme cerebrale, edeme pulmonare) și insuficiență renală, probleme care
45 cauzează dificultăți în terapia ulterioară.

(5) *Infuzia de soluție fiziologică de clorură de sodiu.* Volumul de soluție infuzată
47 trebuie să fie de trei ori mai mare decât volumul de sânge pierdut. Eficiența sa este mai
scăzută decât cea a tamponanelor de echilibrare, iar efectele adverse ale acesteia sunt mult
49 mai însemnate.

RO 122394 B1

Pentru a rezolva problema infuziei și transfuziei de sânge, specialiștii în domeniu au studiat terapia antișoc, cu soluție de clorură de sodiu hipertonică. De exemplu, 7,5% (greutate în volum) de soluție de NaCl a fost sugerată de Velasco. Dar soluția de NaCl hipertonică provoacă toxicitate în organism.

Cele mai multe investigații au propus injectarea intravenoasă a soluției de NaCl hipertonică, pentru terapia antișoc, dar aceasta conduce, de obicei, la complicații evidente, cum ar fi hipotensiune, ruptura celulelor de sânge indusă de soluția extrahipertonică, insuficiență cardiacă, funcție renală redusă și perturbații ale sistemului nervos.

Astfel, se poate demonstra că există cerere pentru medicamente noi antișoc, pentru a inversa condiția fiziopatologică a șocului, pentru a obține timp pentru terapia după tratamentul de urgență și pentru a crea posibilitatea unui efect îmbunătățit de tratament și salvare a răniților și pacienților, cu procent crescut de supraviețuire.

Problema tehnică pe care o rezolvă invenția se referă la o compoziție farmaceutică injectabilă, pentru tratamentul și salvarea răniților, și la un procedeu de preparare a acesteia.

Compoziția farmaceutică injectabilă, conform invenției, înlătură dezavantajele de mai sus, prin aceea că aceasta cuprinde 1,5...6,9% (greutate/volum) una sau mai multe substanțe alese dintre clorură de sodiu, bicarbonat de sodiu, clorură de potasiu, sulfat de magneziu, clorură de calciu, gluconat de calciu, lactat de calciu, lactat de sodiu, acetat de sodiu și Tris (hidroximetil) aminometan și 3...18% (greutate/volum) una sau mai multe substanțe alese dintre hidroxietil amidon, amidon carboximetil, polivinil-pirolidonă (PVP), derivați de gelatină, fructoză, lactoză, glicerină, xilitol, alginat de sodiu, N-2-hidroxiopropilacrilamida, pectină și pentahidroxietil amidon; precum și restul de soluții pentru injectare convenționale, astfel încât clorura de sodiu să nu fie în proporție mai mică de 1,5% (greutate/volum), iar concentrația ionului de sodiu nu este mai mare decât cea a unei soluții de clorură de sodiu 6,9% (greutate/volum) sau echivalentă, și în care hidroxietil amidonul, atunci când este prezent, este în proporție de cel puțin 10%, având o greutate moleculară de 25000...45000.

Procedeu de preparare a compoziției farmaceutice injectabile, conform invenției, înlătură dezavantajele de mai sus prin aceea că acesta cuprinde: dizolvarea a 3...18 g din una sau mai multe substanțe alese dintre hidroxietil amidon, carboxietil amidon, PVP, derivat de gelatină, fructoză, lactoză, glicerină, xilitol, alginat de sodiu, N-2-hidroxiopropilacrilamidă, pectină și pentahidroxietil amidon, într-un total de 100 ml dintr-o soluție pentru injectare sau amestec de diverse soluții pentru injectare, alese dintre apă de injecție, soluție fiziologică de clorură de sodiu, tampoane de echilibrare, soluție de glucoză, soluție de lactat de sodiu, soluție de acetat de sodiu, soluție Tris, glucoză și de clorură de sodiu; adăugarea a 1,5 g de clorură de sodiu și a 0...5,4 g din una sau mai multe substanțe alese dintre clorură de sodiu, bicarbonat de sodiu, clorură de potasiu, sulfat de magneziu, clorură de calciu, gluconat de calciu, lactat de calciu, lactat de sodiu, acetat de sodiu și Tris, în proporțiile de mai sus, operații urmate de amestecare și dizolvare, pentru obținerea compoziției definite în revendicarea 1.

Prin aplicarea invenției, se obțin următoarele avantaje:

- 1, un volum de transfuzie cu mult scăzut: în general, doza pentru majoritatea pacienților este 500 ml sau sub această valoare. Chiar dacă pacienții au suferit hematurie letală, este suficientă infuzia a numai 1/4 la 1/6 din volumul de sânge pierdut. În acest fel, se diminuează gradul de risc al edemului de țesuturi sau suprasolicitarea inimii;

- 2, un efect curativ rapid, apărut la 10...15 min după infuzie, iar hemodinamica se îmbunătățește semnificativ;

RO 122394 B1

1 - 3, eficiență radicală. Așa după cum rezultă din testul 1, compoziția conform invenției
are o eficiență mai bună decât un volum egal de sânge integral proaspăt. În plus, deși
3 compoziția conform invenției nu are o acțiune de aport de oxigen, aceasta poate îmbunătăți
microcirculația și starea generală, care conduce la reducerea consumului de oxigen și la
5 intensificarea transportului de oxigen. În acest fel, cel puțin 50% din sângele transfuzat poate
fi salvat, reducând problemele insuficienței sângelui disponibil, complicațiile induse de
7 transfuzia de sânge și, în mod evident, povara economică asupra pacientului;

9 - 4, menținerea eficienței un timp prelungit. Conform testului 1, după infuzia
compoziției, potrivit invenției, îmbunătățirea stării generale și a hemodinamicii pot fi
menținute mai mult de 3...4 h, chiar dacă nu se administrează toate celelalte produse de
11 infuzie și medicamente;

13 - 5, nu există necesitatea unor condiții speciale de depozitare. Compoziția poate fi
păstrată la temperatura camerei, fiind folosită, în mod simplu, prin infuzie intravenoasă sau
intravenoasă, transportată convenabil, fără dispozitive sau vehicule speciale;

15 - 6, nu este necesar testul grupei de sânge și de compatibilitate. Este adecvată
oricărui individ având orice grupă de sânge. În acest fel, se economisește timp pentru
17 salvarea răniților și a altor pacienți.

19 - 7, folosire extinsă. Compoziția poate fi utilizată pe larg în tratarea pacienților în șoc
de diverse tipuri, traumatisme craniene, răni combinate, șoc cardiac indus de infarctul de
miocard al ventriculului drept, hipotensiune indusă de hemodializă, pancreatită biliară,
21 intoxicație cardiacă produsă de echinocozele narcotice, hepatice, și la pacienți sub operație;

23 - 8, schimbarea modelului de administrare. Compoziția conform invenției poate fi
infuzată intravenos prin picurare și nu prin împingere, astfel încât se evită complicațiile.

25 În general, comparativ cu terapia anterioară, un alt obiect al prezentei invenții este
de a oferi o compoziție farmaceutică de sursă convenabilă, cu dozare mai mică, cu eficiență
rapidă și mai bună, cu efecte secundare mai puține, utilizări extinse și fără restricții legate
27 de tipul de sânge sau de condiții speciale de depozitare.

29 Un alt obiect al prezentei invenții este de a oferi un procedeu pentru prepararea
numitei compoziții farmaceutice.

31 Prezenta invenție propune un nou concept de terapie cu lichide pentru șocuri, pe
baza a trei aspecte de concepție. Primul aspect legat de regimul actual de stocare
nerezonabil, adoptă următorul principiu: "să se infuzeze componentul de care pacientul are
33 nevoie, apoi să se infuzeze cantitatea de care are nevoie pacientul". Pe baza stării fiziopatologice a pacientului aflat în șoc, există o cerință primordială de soluție dintr-un compus
35 conținând ioni de sodiu hipertonic (sau o combinație de diverse cristale sau o combinație de
diverse cristale și diverși coloizi etc.), pentru o îmbunătățirea preliminară a microcirculației,
37 perfuziei țesuturilor și o hemodinamică imediată. După aceea, se administrează, în funcție
de cererea practică de soluție izoosmotică sau de soluție corespunzătoare hipoosmotică sau
39 întreaga cantitate de sânge sau suspensia de celule de globule roșii, pentru a permite ultimei
soluții infuzate o acțiune mai bună, atunci când situația pacientului s-a îmbunătățit, în mod
41 preliminar, de către soluția anterioară hipertonică și a permite superdehidratarea unor celule,
determinată de soluția hipertonică infuzată anterior. Sub un al doilea aspect legat de rata
43 actuală nerezonabilă de coloizi și cristale în transfuzia pacientului sub șoc, preparate pe
baza concentrațiilor lor fiziologice normale, ca urmare a faptului că proprietatea și
45 capacitatea de extindere volumetrică a coloizilor artificiali sunt diferite de cele ale albuminei
din sânge, se consideră că transfuzia cu proporții rezonabile de coloizi și cristale, în locul
47 proporției umane fiziologice normale, trebuie administrată pe baza stării psihopatologice a

RO 122394 B1

pacienților. În acest fel, administrarea medicală conform invenției ar putea reduce doza, crește eficiența și reduce complicațiile. Al treilea aspect, în legătură cu gradul mare de inadvertențe din studiile experimentale actuale antișoc (cum ar fi modele animale, concentrații și rate de infuzie rezonabile ale soluțiilor hiperosmotice), s-a efectuat un mare număr de studii experimentale încununare de succes.

Pe baza celor trei aspecte conceptuale, extrase din cercetările teoretice și experiențele clinice, variantele specifice ale prezentei invenții au fost completate prin experiențe pe animale și prin practica clinică.

Prezenta invenție se concretizează prin următoarele variante: compoziție farmaceutică, cuprinzând 1,5...6,9% (greutate/volum) una sau mai multe substanțe alese dintre clorură de sodiu, bicarbonat de sodiu, clorură de potasiu, sulfat de magneziu, clorură de calciu, gluconat de calciu, lactat de calciu, lactat de sodiu, acetat de sodiu și Tris (hidroximetil) aminometan; și 3...18% (greutate/volum) una sau mai multe substanțe alese dintre hidroxietil amidon, dextran, amidon carboximetil, polivinil-pirolidonă (PVP), derivați de gelatină, glucoză condensată, glucoză, fructoză, lactoză, glicerină, xilitol, alginat de sodiu, N-2-hidroxipro-pilacrilamidă, etilen epoxid-propilenglicol, pectină, manitol și amidon de pentahidroxietil (Pentastarch) ca și restul de injecții convenționale, în timp ce clorura de sodiu este într-o cantitate nu mai puțin de 1,5% (greutate/volum), iar concentrația ionului de sodiu nu este mai mare decât cea dintr-o soluție 6, 9% (greutate/volum) de clorură de sodiu sau ceva echivalent.

Compoziția preferată, conform prezentei invenții, constă din $4,2 \pm 0,2$ g clorură de sodiu și $7,6 \pm 0,6$ g de hidroxietil amidon la 100 ml.

În compoziție, hidroxietil amidonul conține cel puțin 10% hidroxietil amidon cu greutate moleculară 25000...45000.

Dextranul are greutatea moleculară de 40000...230000; carboximetil amidonul 30000...80000; PVP 5000...70000; glucoza condensată 8000...12000; alginatul de sodiu 20000...26000; pectina 20000...40000; pentahidroxietil amidonul este un produs al firmei DuPont Company (Pentastarch), cu o greutate moleculară de 264000.

Derivații de gelatină au o greutate moleculară de 20000...35000 și sunt aleși dintre conjugatul gelatina-uree, gelatina lichidă modificată; poligelatina oxidată și polipeptida degradată.

Soluțiile pentru injecție convenționale sunt alese dintre apă de injecție, soluție fiziologică de clorură de sodiu, tampon de echilibrare, soluție de glucoză, soluție de lactat de sodiu, soluție de acetat de sodiu, soluție Tris, glucoză și soluție de clorură de sodiu.

Compoziția conform prezentei invenții se prepară după următoarea procedură: se dizolvă 3...18 g din cantitatea totală a uneia sau mai multor substanțe alese dintre hidroxietil amidon, dextran, hidroximetil amidon, PVP, derivați de gelatină, glucoză condensată, glucoză, fructoză, lactoză, glicerină, xilitol, alginat de sodiu, N-2-hidroxipropilacrilamida, etilen epoxid-propilenglicol, pectină, manitol și amidon pentahidroxietil în 100 ml din volumul total al unei injecții sau amestec al mai multor substanțe pentru injecție, alesedintre apă pentru injecție, soluție fiziologică de clorură de sodiu, tampon de compensare, soluție de glucoză, soluție de lactat de sodiu, soluție de acetat de sodiu, soluție Tris, soluție de glucoză și de clorură de sodiu; apoi se adaugă 1,5 g de clorură de sodiu și 0...5,4 g din una sau mai multe substanțe alese dintre clorură de sodiu, bicarbonat de sodiu, clorură de potasiu, sulfat de magneziu, clorură de calciu, gluconat de calciu, lactat de calciu, lactat de sodiu, acetat de sodiu și Tris; în proporțiile de mai sus, se amestecă și se dizolvă, pentru a se obține compoziția conform prezentei invenții.

Variantele tehnice preferate sunt după cum urmează:

RO 122394 B1

1 (I) Prepararea hidroxietil amidonului: la proporțiile de 1:0,8...0,875:0,004...0,042
2 (greutate/volum/volum), amidonul de porumb sau amidon de sorg, 95% etanol și acidul
3 clorhidric 35...38% sunt amestecate, temperatura ridicându-se la 65...80°C, pentru hidroliza
4 amidonului; se adaugă apoi soluție de hidroxid de sodiu 16%, în proporție de 0,6...0,7:1
5 (volum/greutate) față de amidon. Apoi se adaugă epoxid de etilen, în proporție de 0,35...0,5:1
6 (greutate/volum) față de amidon, după care amestecul se încălzește la 65...75°C, pentru a
7 produce hidroxietilarea amidonului.

8 (II) Formularea compoziției: se adaugă un volum adecvat de apă, pentru a se prepara
9 o soluție 7,6±0,6% (greutate/volum) de hidroxietil amidon. Se adaugă apoi o cantitate
10 adecvată de cărbune activat, pentru decolorarea soluției prin absorbție. După filtrare, se
11 ajustează pH la 5,5...7, se adaugă un total de 4±0,2 g de clorură de sodiu, apoi, din nou,
12 cărbune activat, pentru acțiunea de absorbție și decolorare. După filtrarea printr-un filtru
13 microporos de 0,8 μm, se obține compoziția preferată, conform prezentei invenții.

În continuare, se prezintă 8 exemple de realizare a invenției.

15 Exemplul preparativ

16 Prepararea hidroxietil amidon

17 Se amestecă 100 g amidon de porumb sau de sorg cu 87 ml de etanol, 95% și 4,2
18 ml de acid clorhidric 35%. Temperatura se ridică la 70°C, pentru hidroliza amidonului, după
19 care se adaugă, în ordine: 60 ml soluție de hidroxid de sodiu 16%, 45 g de epoxietan;
20 amestecul se încălzește la 70°C, pentru continuarea hidroxietilării amidonului. Conform
21 rețetei și metodei preparative descrisă mai sus, se obține amidon hidroxietil cu greutate
22 moleculară 25000...45000.

23 **Exemplul 1.** Prepararea se face folosind următoarele proporții:

24 - hidroxietil amidon 7,6 g
25 - clorură de sodiu 4,2 g
26 - apa pentru injecție se adaugă la 100 ml.

27 7,6 g de hidroxietil amidon se dezvoltă în 100 ml de apă pentru injecție, la care se
28 adaugă 0,5 g de cărbune activ, iar amestecul rezultat se încălzește la 90°C, timp de 15 min,
29 sub agitare. După filtrare printr-un filtru cu placă de azbest, se adaugă 4,2 g de clorură de
30 sodiu (cu puritate de uz farmaceutic), prin dizolvare sub agitare. Se adaugă 0,5 g de cărbune
31 activat, amestecul fiind încălzit la 90°C, timp de 10 min, sub agitare. După filtrarea prin filtrul
32 cu plăci de azbest și prin filtrul microporos de 0,8 μm, materialul rezultat se transferă în
33 butelii (pungi) de 250 sau de 500 ml din sticlă sau din material plastic, care se sterilizează
34 la 1,05 kg/cm² și 121...123°C, timp de 15-30 min, obținându-se compoziția farmaceutică
35 potrivit invenției.

36 Exemplul 2.

37 Proporții folosite

38 - dextran 9 g
39 - amidon de hidroxietil 3 g
40 - clorură de sodiu 1,5 g
41 - bicarbonat de sodiu 3,4 g
42 - soluție fiziologică de
43 clorură de sodiu adăugată la 100 ml.

44 Dextranul (produs de Shanghai Glucose Factory) și hidroxietil amidonul (preparat în
45 exemplul preparativ) se dizolvă în soluția fiziologică de clorură de sodiu, se absoarbe și se
46 decolorează cu cărbune activat, conform exemplului 1. Apoi, se adaugă, pe rând, clorură de
47 sodiu, bicarbonat de sodiu și se dizolvă sub agitare. Soluția obținută se decolorează, se
48 filtrează, se sterilizează și se îmbuteliază, pentru a se obține compoziția farmaceutică potrivit
49 prezentei invenții.

RO 122394 B1

Exemplul 3	1
Proporții folosite:	
- polivinil pirolidon (PVP) (produs de Bayer)	12 g 3
- clorura de sodiu	2 g
- acetat de sodiu	4 g 5
- soluție de glucoză 10% se adaugă la 100 ml.	
Se aplică metoda conform exemplului 2, înlocuindu-se dextranul și hidroxietil amidonul, cu PVP, bicarbonatul de sodiu cu acetatul de sodiu, iar soluția fiziologică de clorură de sodiu, cu soluția de glucoză obținându-se compoziția conform invenției.	7 9
Exemplul 4	
Proporțiile folosite:	11
- alginat de sodiu (produs de Nannîng Pharmaceutical Factory, Guangxi)	18 g 13
- clorură de sodiu	1,5 g
- apă de injectare adăugată la 100 ml.	15
Se prepară rețeta folosind metoda conform exemplului 1 și se obține compoziția farmaceutică potrivit prezentei invenții.	17
Exemplul 5	
Proporțiile folosite:	19
- pectină (produs de Spitalul PLA nr.185)	3 g
amidon de pentahidroxietil (produs de DuPont Company)	4 g 21
clorură de sodiu	4 g 23
- manitol	7 g
2% soluție de lactat de sodiu	adăugată la 100 ml. 25
Potrivit metodei descrise în exemplul 1, pectina, amidonul pentahidroxietilul și manitolul se dizolvă în soluția de lactat de sodiu, după care se adaugă și se dizolvă clorura de sodiu.	27
Exemplul 6	29
Proporțiile folosite:	
- glucoză condensată (produsă de Southwest Pharmaceutical Factory No.5 Chongqing)	7 g 31
- N-2-hidroxipropilacrilamida	2 g 33
- clorură de sodiu	4,4 g
- apă pentru injectare	adăugată la 100 ml. 35
Folosind metoda expusă în exemplul 1, compoziția potrivit invenției se prepară conform rețetei de mai sus.	37
Exemplul 7	
Proporții folosite:	39
- fructoză (produsă de Shanghai Reagent Factory No.2)	5 g 41
- xilitol (produs de Liaoyang organic Chemical Plant)	4 g 43
- clorură de sodiu	4,8 g
- apă pentru injectare	adăugată la 100 ml. 45
Folosind metoda expusă în exemplul 1, compoziția potrivit invenției se prepară conform rețetei de mai sus.	47

RO 122394 B1

1 Exemplul 8

Proporții folosite:

3	- glicerină	2 g
5	- lactoză (produsă de Shanghai Chemistry reagent Factory No.2)	5 g
7	- clorură de sodiu	6 g
	- apă pentru injecție	adăugată la 100 ml.

9 Folosind rețeta de mai sus, se obține compoziția potrivit invenției, prin metoda expusă
în exemplul 1.

11 *Testul 1. Experiment pe animale*

11 Se izolează artera femurală și vena femurală, introducându-se niște catetere, sub
anestezie locală, la câini sănătoși adulți.

13 Traseul arterial se conectează la un monitor model CF-II cu funcție cardiovasculară
15 (cu document de aprobare din Shanghai: Hu-Yao-Qi-Jian (Zhun)-97-221103), pentru
monitorizarea stării cardiovasculare. La câinii respectivi, se produce o sângerare pentru
17 monitorizarea situației cardiovasculare. Sângerarea se face la o presiune arterială medie
(MAP), de 40...50 mm Hg, timp de 15 min, menținută la această valoare timp de o oră, după
care se injectează produsul preparat conform exemplului 1, la o doză de 8 ml/kg.

19 După infuzie, se monitorizează funcția cardiovasculară și volumul de urină, timp de 4
h. În tabelele 1 și 2, care urmează, presiunea sângelui și alți parametrii sunt exprimați ca
21 procente din nivelurile lor de bază, respectiv, unitatea de volum de urină este în ml/kg
greutate corp/h.

Tabelul 1

Comparație între compoziția conform invenției și sângele integral de volum egal, ca performanțe în recuperarea funcției cardiovasculare la câini aflați sub șoc (u.m. - % comparativ cu nivelul de bază)

	După transfuzie				
	30 min	1 h	2 h	3 h	4 h
Presiune sistolică	75±4 67±5 (P<0,01)	76±4 69±6 (p<0,01)	77±4 73±4 (P<0,05)	78±5 73±4 (P<0,05)	79±5 77±7
Presiune diastolică	77±5 69±6 (P<0,01)	79±5 73±8 (P<0,05)	81 ±4 76±7 (P<0,05)	81 ±5 76±7 (p<0,05)	81 ±5 81±12
Presiune arterială medie	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
Contrație cardiacă	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
Reflux cardiac	105±13 89±10 (p<0,05)	106±14 83±18 (p<0,01)	103±14 83±15 (p<0,01)	106±12 88±23 (p<0,01)	106±17 88±16
Volum la sfârșitul diastolei	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

Tabelul 2

Comparație între compoziția conform invenției și sângele integral în volum egal, ca performanțe în stadiul de recuperare a volumului de urină, la câinii aflați sub șoc

	După transfuzie		
	1 h	2 h	3 h
Compoziția conform invenției volum egal de sânge integral	2,23±1,03 0,33±0,21 (P<0,01)	0,94±0,22 0,27±0,16 (P<0,01)	0,95±0,29 0,73±0,41 (p<0,05)

RO 122394 B1

1 *Testul 2*

2 Compoziția conform exemplului 1 din invenția de față s-a administrat la 48 pacienți
3 din Hefei nr.105, Hospital, provincia Anhui. Rata efectivă totală a fost de 100%. Cei mai mulți
4 pacienți au avut presiunea sângelui crescută, volumul de urină crescut, iar membrele s-au
5 încălzit în timpul tranfuziei. În cazul mai multor pacienți pe care medicamentele conven-
6 ționale nu îi pot recupera, compoziția conform exemplului 1 începe să își facă efectul la
7 5...10 min după infuzie. Funcția circulatorie a pacienților s-a recuperat și nu au existat
8 complicații clinice evidente.

9 *Testul 3*

Experiment de toxicitate acută

10 Atunci când dozele umane s-au multiplicat de 2,5 ori și s-au aplicat la câini, nu s-au
11 observat efecte adverse. La doze mărite de 5 ori, se observă salivație și vomismente, iar la
12 o mărire de 3,65, ori se observă vomismente fără salivație. La doze mai mari de 7,5 ori, se
13 produce moartea câinilor, cu hemoragie la plămâni ca organe țintă.

14 Compoziția conform invenției poate fi infuzată prin vene, la o doză de 8 ml pe kg de
15 corp. Aceasta poate fi utilizată direct la tratarea și salvarea pacienților sub șoc, combinat cu
16 răni sau hematoze etc., pentru a modifica starea lor psihopatologică și a câștiga timp pentru
17 tratamentul următor.

18 Compoziția conform invenției posedă un beneficiu unic și un grad înalt de inovație
19 pentru tratarea și salvarea răniților și pacienților, fiind de o eficiență activă.

21

22 **Revendicări**

23

24 1. Compoziție farmaceutică injectabilă, **caracterizată prin aceea că** aceasta
25 cuprinde 1,5...6,9% (greutate/volum) una sau mai multe substanțe alese dintre clorură de
26 sodiu, bicarbonat de sodiu, clorură de potasiu, sulfat de magneziu, clorură de calciu,
27 gluconat de calciu, lactat de calciu, lactat de sodiu, acetat de sodiu și Tris (hidroximetil)
28 aminometan și 3...18% (greutate/volum) una sau mai multe substanțe alese dintre hidroxietil
29 amidon, carboximetil amidon, polivinil-pirolidonă (PVP), derivați de gelatină, fructoză, lactoză,
30 glicerină, xilitol, alginat de sodiu, N-2-hidroxiopropilacrilamidă, pectină și pentahidroxietil
31 amidon; precum și restul de soluții pentru injectare convenționale, astfel încât clorura de
32 sodiu să nu fie într-o proporție mai mică de 1,5% (greutate/volum), iar concentrația ionului
33 de sodiu nu este mai mare decât cea a unei soluții de clorură de sodiu 6,9% (greutate/volum)
34 sau echivalentă și în care hidroxietilamidonul, atunci când este prezent, este în proporție de
35 cel puțin 10%, având o greutate moleculară de 25000...45000.

36 2. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că**
37 aceasta conține $4,2 \pm 0,2$ g de clorură de sodiu și $7,6 \pm 0,6$ g de hidroxietil amidon la 100 ml.

38 3. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 1 sau 2, **caracterizată prin aceea**
39 **că** soluțiile pentru injectare convenționale sunt alese dintre apă de injecție, soluție fiziologică
40 de clorură de sodiu, tampoane pentru echilibrare, soluție de glucoză, soluție de lactat de
41 sodiu, soluție de acetat de sodiu, soluție Tris și soluție de clorură de sodiu.

42 4. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că**
43 derivații de gelatină au greutatea moleculară de 25.000...45.000 și sunt aleși dintre
44 conjugatul de gelatină-uree, gelatină lichidă modificată, poligelatină oxidată și polipeptidă de
45 gelatină.

5. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** 1
carboximetil amidonul are o greutate moleculară de 30000...80000, PVP are o greutate 3
moleculară de 5000...700000, alginatul de sodiu are o greutate moleculară de 20000...26000, pectina are o greutate moleculară de 20000...40000; pentahidroxietil amidonul are o greutate moleculară de 264000. 5

6. Procedeu de preparare a compoziției farmaceutice definită în revendicarea 1, **caracterizat prin aceea că** acesta cuprinde: dizolvarea a 3...18 g din una sau mai multe 7
substanțe alese dintre hidroxietil amidon, carboxietil amidon, PVP, derivat de gelatină, fructoză, lactoză, glicerină, xilitol, alginat de sodiu, N-2-hidroxiopropilacrilamidă, pectină și 9
pentahidroxietil amidon, într-un total de 100 ml dintr-o soluție pentru injectare sau amestec de diverse soluții pentru injectare, alese dintre apă de injecție, soluție fiziologică de clorură 11
de sodiu, tampoane de echilibrare, soluție de glucoză, soluție de lactat de sodiu, soluție de acetat de sodiu, soluție Tris, glucoză și de clorură de sodiu; adăugarea a 1,5 g de clorură de 13
sodiu și 0...5,4 g din una sau mai multe substanțe alese dintre clorură de sodiu, bicarbonat de sodiu, clorură de potasiu, sulfat de magneziu, clorură de calciu, gluconat de calciu, lactat 15
de calciu, lactat de sodiu, acetat de sodiu și Tris, în proporțiile de mai sus, operații urmate de amestecare și dizolvare, pentru obținerea compoziției definite în revendicarea 1. 17

