



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

A61K 31/138 (2006.01)

A61K 31/475 (2006.01)

A61K 31/4045 (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

A61K 31/5415 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61K 33/06 (2006.01)

A61K 47/04 (2006.01)

A61K 47/44 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 9/10 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/138 (2018.08); A61K 31/475 (2018.08); A61K 31/4045 (2018.08); A61K 31/513 (2018.08); A61K 31/5415 (2018.08); A61K 31/55 (2018.08); A61K 33/06 (2018.08); A61K 47/02 (2018.08); A61K 47/44 (2018.08); A61K 9/08 (2018.08); A61K 9/10 (2018.08); A61K 9/0019 (2018.08); A61P 43/00 (2018.08)

(21)(22) Заявка: 2017128723, 11.08.2017

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
11.08.2017

Дата регистрации:
28.09.2018

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 11.08.2017

(45) Опубликовано: 28.09.2018 Бюл. № 28

Адрес для переписки:

121059, Москва, Бережковская наб., 22, стр. 3,
Фонд перспективных исследований,
генеральному директору А.И. Григорьеву

(72) Автор(ы):

Бирюков Сергей Владимирович (RU),
Захарова Надежда Михайловна (RU),
Комелина Наталья Павловна (RU),
Семенов Виталий Семенович (RU),
Семенов Иван Витальевич (RU),
Тараховский Юрий Семенович (RU),
Фадеева Ирина Сергеевна (RU),
Хренов Максим Олегович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Российская Федерация, от имени которой
выступает ФОНД ПЕРСПЕКТИВНЫХ
ИССЛЕДОВАНИЙ (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: US 2015/0133372 A1, 14.05.2015. RU
2270008 C1, 20.02.2006. US 2015/0238513 A1,
27.08.2015. US 2010/0029739 A1, 04.02.2010.
WO 2004/017876 A2, 04.03.2004.

(54) Средство, включающее жировую эмульсию (варианты), его применение и способ создания обратимой фармакологически индуцируемой гипометаболии и гипотермии

(57) Реферат:

Заявляемая группа изобретений относится к фармацевтической композиции, предназначенной для создания средства для индуцируемой гипометаболии и гипотермии у млекопитающих. Фармацевтическая композиция включает бета-блокатор пропранолол, симпатолитик резерпин, антиангинальный препарат ивабрадин, антигистаминовый препарат дифенгидрамин, серотонин гидрохлорид, нейролептическое средство с гипотермическим эффектом перипразин, антигипертензивное средство пропранолол,

сульфат магния и фармацевтически приемлемый растворитель. Средство дополнительно содержит носитель - жировую эмульсию, которую выбирают из группы, состоящей из липофундина, смоглипида, интерлипида. В другом варианте изобретения используют жировую эмульсию, насыщенную инертным газом, который выбирают из группы, состоящей из ксенона, гелия, гексафтора. Изобретение обеспечивает применение нового средства в неотложной медицине. 4 н. и 5 з.п. ф-лы, 3 ил., 3 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 31/138 (2006.01)
A61K 31/475 (2006.01)
A61K 31/4045 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
A61K 31/5415 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61K 33/06 (2006.01)
A61K 47/04 (2006.01)
A61K 47/44 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)

A61K 9/10 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

A61K 31/138 (2018.08); A61K 31/475 (2018.08); A61K 31/4045 (2018.08); A61K 31/513 (2018.08); A61K 31/5415 (2018.08); A61K 31/55 (2018.08); A61K 33/06 (2018.08); A61K 47/02 (2018.08); A61K 47/44 (2018.08); A61K 9/08 (2018.08); A61K 9/10 (2018.08); A61K 9/0019 (2018.08); A61P 43/00 (2018.08)

(21)(22) Application: 2017128723, 11.08.2017

(24) Effective date for property rights:
11.08.2017

Registration date:
28.09.2018

Priority:

(22) Date of filing: 11.08.2017

(45) Date of publication: 28.09.2018 Bull. № 28

Mail address:

121059, Moskva, Berezhkovskaya nab., 22, str. 3,
Fond perspektivnykh issledovanij, generalnomu
direktoru A.I. Grigorevu

(72) Inventor(s):

Biryukov Sergej Vladimirovich (RU),
Zakharova Nadezhda Mikhajlovna (RU),
Komelina Natalya Pavlovna (RU),
Semenov Vitalij Semenovich (RU),
Semenov Ivan Vitalevich (RU),
Tarakhovskij Yuriy Semenovich (RU),
Fadeeva Irina Sergeevna (RU),
Khrenov Maksim Olegovich (RU)

(73) Proprietor(s):

Rossijskaya Federatsiya, ot imeni kotoroj
vystupaet FOND PERSPEKTIVNYKH
ISSLEDOVANIJ (RU)

(54) MEANS INCLUDING FAT EMULSION (VARIANTS), ITS USE AND METHOD OF CREATING REVERSIBLE PHARMACOLOGICALLY INDUCED HYPOMETABOLISM AND HYPOTHERMIA

(57) Abstract:

FIELD: pharmaceuticals.

SUBSTANCE: claimed group of inventions relates to pharmaceutical composition intended to provide an agent for induced hypometabolism and hypothermia in mammals. Pharmaceutical composition includes the beta-blocker propranolol, sympatholytik reserpine, antianginal drug ivabradine antihistamine drug diphenhydramine, serotonin hydrochloride, neuroleptic agent with hypothermic effect of pericyazine, antithyroid agent propitsil, magnesium sulfate and

pharmaceutically acceptable solvent. Agent further comprises a carrier, a fat emulsion, which is selected from the group consisting of lipofundin, smo flipid, interlipid. In another embodiment of the invention, a fat emulsion saturated with an inert gas is used, which is selected from the group consisting of xenon, helium, hexafluoride.

EFFECT: invention provides use of a new agent in emergency medicine.

9 cl, 3 dwg, 3 ex

Область техники

Изобретение относится к областям медицины, в частности к неотложной медицине, анестезиологии/реаниматологии, медицине катастроф, к авиационной и космической медицине, водолазной медицине, а также фармацевтической технологии.

Уровень техники

Важной и актуальной задачей для сохранения жизни пациентов в полевых условиях при травмах, требующих немедленной врачебной помощи и/или при транспортировке до места оказания профессиональной помощи раненым при авариях и катастрофах является разработка средства для создания обратимой гипометаболии и гипотермии, и их контролируемому поддержанию в заданный промежуток времени с последующим полным восстановлением жизнеобеспечивающих функций.

Известны технические решения, которые формируют гипотермию, используя синергетическое воздействие на организм с помощью фармакологических средств и устройств для охлаждения тела.

В патенте на изобретение США № US 7951183 [1] описан способ индукции гипотермии, который совмещен с медицинской процедурой, которая предполагает: (а) введение пациенту бета-блокаторов; (б) введение переносящего тепло элемента в кровеносный сосуд пациента; (с) охлаждение области тела пациента или всего тела пациента до температуры ниже 35 град.С. Тип бета-блокатора, в зависимости от способа, выбирается из списка: ацебутолол, атенолол, бетаксолол, биспролол, эсмолол, метапролол или из списка: картеолол, надолол, пенбутолол, пиндолол, пропранолол, соталол, тимолол.

Другие лечебные средства используют для снижения дрожи у пациента при снижении температуры. Известен способ лекарственного подавления тремора для снижения температуры тела (заявка США № US 20040087606) [2]. В состав противорвотных веществ включают определенные D₂ антагонисты или блокаторы (например, фенотиазиновые нейролептики, такие как прохлорперазин, трифлупромазин, хлорпромазин, трифлуорперазин, метоклопрамид), прометазин (как антагонисты D₂ дофаминовых рецепторов, так и антагонист H₁ гистаминовых рецепторов), определенные антигистамины с антихолинэргическим действием (например, дифенгидрамин, диметилдринат, меклицин) и определенные антагонисты серотониновых рецепторов (например, ондансетрон, гранисетрон, трописетрон, которые являются антагонистами 5-HT₃ рецепторов).

В патенте США US 7008444 [3], для снижения дрожи применяют различные анти-терморегуляционные агенты, в том числе блокаторы дофаминовых рецепторов, агонисты дофаминовых рецепторов, агонисты каппа опиоидных мю рецепторов, агонисты опиоидных рецепторов, анальгетики, агонисты серотониновых 5HT_{1A} рецепторов, альфа-2-агонисты адренорецепторов, не обезболивающие опиоидные ингибиторы обратного захвата моноаминов и нейропептидов. Устройство включает катетер и теплообменный сосуд с циркулирующей через внутреннюю часть баллона жидкостью. Теплообменный сосуд подключается к сосудистой системе пациента, а жидкий теплоноситель, при температуре, отличной от температуры крови, циркулирует в сосудистой системе через внутреннюю часть баллона для увеличения или уменьшения температуры крови пациента.

В некоторых технических решениях по введению млекопитающих в состояние гипотермии используют инертные газы: ксенон, гелий, гексафторид [4, 5]. При этом инертные газы вводят млекопитающим в качестве добавок к газовым средам при формировании гипотермии в клинических учреждениях с использованием специального

оборудования. В патенте США № US 6983749 [5] для индукции гипотермии и последующего отогревания пациентов, страдающих инфарктом миокарда или инсультом головного мозга, для уменьшения повреждения, вызванного ишемическими процессами, используют введение лекарственных средств и вентиляцию легких смесью охлажденных газов гелия и кислорода. Для увеличения скорости охлаждения авторы предлагают вводить в газовую смесь перфторуглероды. Предполагается, что высокая теплопроводность и диффузионная способность гелия будет благоприятствовать выравниванию температуры тела и газовой смеси. Благодаря большой величине теплоты испарения перфторуглерода способность газовой смеси к отведению тепла при вдыхании значительно возрастает, что способствует развитию гипотермии. Смесью лекарств, включает группу общих анестетиков, наркотиков, седативных агентов, морфина, димедрола, фентанила. Лекарств, оказывающих седативное действие и взаимодействующих с рецепторами серотонина и дофамина, блокаторов нервномышечной передачи, кураре, панкуроний, сукцинилхолин, клонидин, нефопам, антикатиханоламины, резерпин, пропранолол, антитиреоидные агенты и их комбинации.

Недостатком способа являются частые случаи локального переохлаждения верхних дыхательных путей, вплоть до обморожения.

Наиболее близким аналогом технического решения по формированию гипотермии является изобретение (патент США № US 8969297) [6], в котором для формирования гипотермии используются фармацевтические препараты без дополнительного использования устройств для охлаждения органов или всего млекопитающего.

Лекарственная смесь, индуцирующая гипотермию, применяется для лечения инсультов в условиях госпиталя. Смесью включает агонисты рецепторов дофамина, вазоактивные и антиаритмические вещества и агонисты серотониновых рецепторов 5-НТЗ. Возможно добавление антиоксидантов, витаминов, N-ацетилцистеина, антигипергликемического вещества. Предлагается введение веществ в два этапа: быстрая инфузия для инициации гипотермии и медленная инфузия для поддержания гипотермического состояния в течение необходимого времени.

В рамках изобретения под термином «антиаритмические вещества» понимаются вещества, способные подавлять нарушения ритма сердца (сердечную аритмию).

Примерами таких веществ являются вещества класса IA, такие как гуанидин, прокаинамид, дизопирамид; вещества, класса IB, такие как лидокаин, фенилоин, мексилетин; вещества класса Ic, такие как флекаинид, пропафенон, морицизин; вещества класса II, такие как пропранолол, эсмолол, тимолол, метапролол, атенолол; вещества класса III, такие как амиодарон, соталол, ибутилид, дофетилид; вещества класса IV, такие как верапамил, дилтазем; вещества класса V, такие как аденозин и дигоксин.

Недостатком этого способа является применение двух этапного ввода веществ для формирования длительной гипотермии.

Задачи, на решение которых направлено изобретение, заключаются в создании нового средства его применения для инициации гипометаболизма и гипотермии млекопитающих, где новое средство, способ и применение свободны от вышеперечисленных недостатков, что на сегодняшний день является актуальной проблемой для лечения подобных заболеваний.

Технический результат состоит в том, что заявленное средство позволяет повышать резистентность клеток жизненно важных органов и тканей при длительной гипотермии.

Сущность изобретения

Одним из аспектов изобретения является средство для инициации гипометаболического и гипотермического состояния у млекопитающих, которое

содержит фармацевтическую композицию препаратов, состоящую из: бета-блокаторов, симпатолитиков с адренолитическим действием, антагониста H1 гистаминовых рецепторов, антиангинального препарата с противоишемическим эффектом, серотонинергического средства, нейролептического средства с гипотермическим
 5 эффектом, анти тиреоидного средства, препарата содержащего ионы магния. При этом средство дополнительно содержит носитель на основе раствора жировой эмульсии, которую выбирают из группы, состоящей из липофундина, смоллипида, интерлипида.

Следующий аспект изобретения состоит в том, что в составе средства для инициации гипометаболического и гипотермического состояния у млекопитающих, которое
 10 содержит фармацевтическую композицию препаратов, состоящую из: бета-блокаторов и симпатолитиков с адренолитическим действием, антагониста H1 гистаминовых рецепторов, антиангинального препарата с противоишемическим эффектом, серотонинергического средства, нейролептического средства с гипотермическим эффектом, анти тиреоидного средства, препарата содержащего ионы магния
 15 дополнительно используют носитель на основе жировой эмульсии, насыщенный инертным газом. При этом инертный газ выбирают из группы, состоящей из ксенона, гелия, гексафлюорида.

Другим аспектом изобретения является основа фармацевтической композиции, входящей в состав средства, содержит следующее соотношение компонентов, мас. %:

20	бета-блокатор пропранолол	0,78-1,18 мас. %
	симпатолитик резерпин	0,015-0,024 мас. %
	антиангинальный препарат ивабрадин	0,078-0,12 мас. %
	антигистаминовый препарат дифенгидрамин	0,098-0,18 мас. %
	серотонинергическое средство серотонин гидрохлорид	0,25-0,35 мас. %
25	нейролептический препарат с гипотермным действием перициазин	0,025-0,035 мас. %
	анти тиреоидное средство пропицил	0,07-0,12 мас. %
	сульфат магния	0,07-0,16 мас. %
	фармацевтически приемлемый растворитель	98,00-98,61 мас. %

Следующий аспект изобретения состоит в том, что в составе средства используют
 30 20% жировой эмульсию. При этом соотношение объемов раствора фармацевтической композиции и объема раствора носителя составляет от 1:2 до 1:3.

Во втором варианте, средство содержит основу фармакологической композиции содержащей терапевтически эффективное количество препаратов, а также
 35 дополнительно содержит жировую эмульсию, которую выбирают из группы состоящей из липофундина, смоллипида, интерлипида, где соотношение объема раствора указанной фармацевтической композиции и объема указанной жировой эмульсии составляет от 1:2 до 1:3, при этом жировая эмульсия перед использованием насыщена инертным газом входящим в группу состоящую из ксенона, гелия, гексафлюорида.

Другим аспектом изобретения является то, что в 1 мл жировой эмульсии содержится
 40 от 2 до 2,5 мл инертного газа.

Следующий аспект изобретения состоит в том, что для инициации гипометаболического и гипотермического состояния у млекопитающих терапевтически
 эффективное количество средства вводят млекопитающему однократно.

К другому аспекту изобретения относится применение средства в качестве препарата
 45 для инициации гипометаболического и гипотермического состояния у млекопитающих.

Перечень фигур

Фиг. 1 Проверка результатов применения средства выполненного на основе фармацевтической композиции и носителя липофундина, при введении млекопитающим

при комнатной температуре (20°C-22°C) с целью инициации гипотермии и гипометаболии. Действие фармацевтической композиции и носителя на: А) температуру ядра тела, Б) частоту сердечных сокращений, В) оксигенацию гемоглобина, Г) потребление кислорода.

- 5 Фиг. 2 Проверка результатов применения средства выполненного на основе фармацевтической композиции и носителя липофундина, насыщенного ксеноном при введении млекопитающим при комнатной температуре (20°C-22°C) с целью инициации гипотермии и гипометаболии. Действие всех компонентов средства: фармацевтической композиции и носителя, насыщенного ксеноном, на: А) температуру ядра тела, Б) частоту сердечных сокращений, В) оксигенацию гемоглобина, Г) потребление кислорода.

- 10 Фиг. 3. Проверка результатов применения средства выполненного на основе фармацевтической композиции и носителя смофлипида, насыщенного ксеноном. Введении веществ млекопитающим производили при комнатной температуре (20°C-22°C) с целью инициации гипотермии. Действие всех компонентов средства: фармацевтической композиции и носителя смофлипида, насыщенного ксеноном, на: А) температуру ядра тела, Б) частоту сердечных сокращений, В) оксигенацию гемоглобина

Описание изобретения

- В процессе разработки средства для продления «золотого часа» у пациентов в полевых условиях при травмах, не имеющих, но требующих немедленной врачебной помощи и/или при транспортировке до места оказания профессиональной помощи раненым был обнаружен состав, который приводил к действительным результатам: эффект достоверно подтверждался по показателям обратимого падения ЧСС, общего уровня метаболизма (по показателям стандартного потребления O₂) и температуры ядра тела, что
- 25 подтверждает действенность средства для создания обратимой фармакологически индуцируемой гипотермии и гипометаболии для сохранения и экономии энергетических ресурсов организма в условиях отсутствия немедленной медицинской помощи.

- Основой средства является фармацевтическая композиция, состоящая из восьми препаратов, которая содержит адреноблокатор, симпатолитик, антагонист H₁ гистаминовых рецепторов, ингибитор If-каналов синусового узла, серотонинергическое средство, нейролептическое средства с гипотермическим эффектом, анти тиреоидное средство, препарат, содержащий ионы магния.

- Известно, что адренолитическое средство пропранолол входит в группу адреноблокаторов, в состав которой также входят: картеолол, надолол, пенбутолол, пиндолол, пропранолол, соталол, тимолол, карведилол, лабеталол, метопролол, атенолол, эсмолол, ацебуталол и др. В качестве антиангинального препарата, селективно ингибирующего If-каналы синусового узла, используют ивабрадин. Дифенгидрамин входит в группу седативных агентов, блокирующих гистаминовые H₁-рецепторы и холинорецепторы вегетативных нервных узлов. Пропицил используют как
- 40 анти тиреоидное средство, подавляющее систему интратиреоидной пероксидазы. Перициазин используют как препарат с выраженным противорвотным, антихолинергическим, гипотермным и седативным эффектом, умеренно выраженным адренолитическим и экстрапирамидным действием. Основным фармакологическим свойством резерпина является его симпатолитическое действие, обусловленное эффектом истощения катехоламиновых депо с последующим их разрушением за счет инактивирующего действия моноаминоксидазы (МАО). Сульфат магния в составе композиции применяют как неспецифический ингибитор NMDA-рецепторов для предотвращения эксайтотоксичности, спровоцированной гиперактивацией данных

рецепторов при переохлаждении. При этом основа фармацевтической композиции, входящей в состав средства, содержит следующее соотношение компонентов, мас. %:

5	бета-блокатор пропранолол	0,78-1,18 мас. %
	симпатолитик резерпин	0,015-0,024 мас. %
	антиангинальный препарат ивабрадин	0,078-0,12 мас. %
	антигистаминовый препарат дифенгидрамин	0,098-0,18 мас. %
	серотонинергическое средство серотонин гидрохлорид	0,25-0,35 мас. %
	нейролептический препарат с гипотермным действием перициазин	0,025-0,035 мас. %
10	антитиреоидное средство пропицил	0,07-0,12 мас. %
	сульфат магния	0,07-0,16 мас. %

фармацевтически приемлемый растворитель 98,00-98,61 мас. %

Данный вариант композиции включает, но не ограничивает объема изобретения.

Составы вариантов средств, на основе фармакологической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество препаратов дополнительно содержат жировые эмульсии, входящие в группу состоящую из липофундина, смофлипида, интерлипида. В других вариантах состава средств жировые эмульсии перед их использованием насыщают инертным газом входящим в группу состоящую из ксенона, гелия, гексафлюорида.

Используют растворы эмульсий в концентрации от 10% до 20%. Соотношение объемов раствора лекарственной композиции и объема раствора носителя составляет от 1:2 до 1:3. Концентрация инертного газа ксенона в растворе жировой эмульсии составляет от 2 до 2,5 мл. ксенона в 1 мл 20% жировой эмульсии. В качестве фармацевтических приемлемых добавок используют растворители компонентов композиции. В их состав могут входить физ. раствор, раствор Рингера и другие сбалансированные солевые растворы.

Дозы препаратов, входящих в средство, не выходят за пределы терапевтических диапазонов (Машковский М. Д., 1985, т. 1). Композицию целесообразно вводить млекопитающему непосредственно при возникновении необходимости в экономии энергетических ресурсов организма. В предлагаемом средстве вместо действующих и перечисленных препаратов могут быть использованы его аналоги как по фармакологической группе, так и по оказываемому эффекту.

Средство проверено в экспериментах на 30 белых клинически здоровых крысах линии Wistar массой 200-250 граммов, распределенных на 5 групп по 6 животных в каждой. Приведенные ниже примеры включают, но не ограничивают варианты использования аналогов действующих веществ, входящих в состав средства.

Примеры.

Проверка действия средств по созданию обратимой фармакологически индуцируемой гипометаболии и гипотермии

Пример 1. Применение средства, в состав которого входит композиция и липофундин, для введения млекопитающих в состояние гипотермии.

В эксперименте использовали крыс линии Wistar, массой 200-250 г, крысы нативные, содержание в стандартных условиях вивария. В течении 0,5 ч регистрировались контрольные физиологические показатели температуры ректально, частоты сердечных сокращений, частоты дыхания и сатурации крови индивидуально у каждого животного с помощью прибора MouseOxPlus. Показатели метаболизма по потреблению кислорода регистрировались с помощью прибора ММС-100. Крысам делали однократную внутрибрюшинную инъекцию смеси, содержащей варианты средств, включающих фармкомпозицию из восьми препаратов в комбинации с носителем на основе жировой

эмульсии, а также фармкомпозиции в комбинации с жировыми эмульсиями, насыщенными инертным газом.

В средство входит фармкомпозиция, содержащая смесь из восьми препаратов при соотношении компонентов: Пропранолол - 0,983 мас. %, Ивабрадин - 0,098 мас. %, Дифенгидрамин - 0,118 мас. %, Резерпин - 0,0197 мас. %, серотонина гидрохлорид - 0,295 мас. %, Перициазин - 0,029 мас. %, Пропицил - 0,098 мас. %, магния сульфат - 0,098 мас. %. Подготавливают 20% раствор липофундина. В качестве фармацевтических приемлемых добавок используют физ. раствор, раствор Рингера и другие сбалансированные солевые растворы. Для формирования гипотермии и гипометаболии проводят внутрибрюшинное однократное введение 4 мл средства, в котором 1,0 мл раствора композиции и 3,0 мл жировой эмульсии липофундина.

На фиг. 1 приведены результаты проверки результатов фармакологического средства. На фиг. 1Б приведена диаграмма изменения ЧСС после введения лекарственных веществ. Сразу после введения наблюдается быстрое снижение ЧСС приблизительно в 3-4 раза (с 400-450 до 130-150 ударов/мин) после чего величина ЧСС поддерживается на постоянном уровне около 150 ударов/мин в течение всего времени регистрации: около 7-ми часов. На фиг. 1А приведена диаграмма изменения температуры ядра тела после введения лекарственных веществ. Плавное снижение температуры происходит на фоне значительно сниженной ЧСС сразу после введения в течение 3 ч. После снижения примерно на 9°C температура медленно растет до 33°C к концу времени регистрации. По стандартному потреблению кислорода в первый час наблюдается падение уровня метаболизма на 45%, с тенденцией к восстановлению через 3 часа (фиг. 1Г). Измерения по потреблению кислорода проводились независимо от представленных выше данных по ЧСС и температуре. На фиг. 1В приведены данные по сатурации крови после введения лекарственных веществ, из чего следует, что смесь не ухудшает этот показатель. Представлены средние данные по экспериментам на ≥ 5 животных, а также стандартная ошибка среднего.

Пример 2 Применение средства в состав которого входит композиция и носитель липофундин, насыщенный инертным газом для введения млекопитающих в состояние гипотермии.

Подготавливают раствор фармкомпозиции и смешивают его с 20% раствором жировой эмульсии липофундина по аналогии с примером 1. Проводят насыщение средства инертным газом, в качестве которого выбирают ксенон. Насыщение проводят при давлении 4 атм. Для формирования гипотермии проводят внутрибрюшинное однократное введение 4 мл средства, насыщенного ксеноном, в котором содержится 1,0 мл раствора композиции и 3,0 мл эмульсии липофундина.

На фиг. 2 приведены результаты проверки средства, дополнительно содержащего эмульсию липофундина насыщенного ксеноном, для формирования обратимой фармакологически индуцируемой гипометаболии и гипотермии. Из рисунка видно, что добавление ксенона приводит как к более плавной динамике снижения температуры, так и ее восстановлению (фиг. 2А), при этом тенденция к восстановлению метаболизма наблюдается на 1 час позже, чем в композиции не содержащей ксенон.

Пример 3. Применение средства, в состав которого входит композиция и носитель смофлипид насыщенный инертным газом, для введения млекопитающих в состояние гипотермии.

Подготавливают раствор фармкомпозиции и смешивают его с 20% жировой эмульсией смофлипид по аналогии с примером 2. Проводят насыщение средства инертным газом, в качестве которого выбирают ксенон. Насыщение проводят при давлении 4 атм. Для

формирования гипотермии проводят внутривенное однократное введение 4 мл средства, насыщенного ксеноном, в котором содержится 1,0 мл раствора композиции и 3,0 мл эмульсии смоллипида.

На фиг. 3 приведены результаты проверки средства, дополнительно содержащего эмульсию смоллипида насыщенного ксеноном, для формирования обратимой фармакологически индуцируемой гипотермии. Из рисунка видно, что динамика падения температуры абсолютно иная, нежели в композициях с липофундином (фиг. 3А).

Данные варианты включают, но не ограничивают объема изобретения.

Промышленная воспроизводимость

Изобретение позволяет создавать многочасовое (до суток) состояние оцепенения у животных за счет перевода его на энергосберегающий режим с первичным снижением ЧСС и последующим за ним снижением температуры ядра тела при общем снижении уровня потребления кислорода. Данное средство характеризуется тем, что обратимо выводит организм на стационарный уровень минимального поддержания температуры и ЧСС. При этом температура окружающей среды, при которой средство остается эффективным от 0°C до 26°C. Общим для изобретения является использование эндогенных ресурсов организма при переводе его в режим экономии ресурсов жизнеобеспечения, позволяет сохранить жизнеобеспечение организма в критических, угрожающих жизни, состояниях. Выбор разных эмульсий позволит управлять динамикой и глубиной изменения температуры.

Применение средства в качестве препарата для инициации и обратимого введения гипометаболического и гипотермического состояния у млекопитающих позволяет продлить стабильное жизнеобеспечение организма до момента оказания соответствующей состоянию медицинской помощи или при проведении сложных хирургических операций.

Источники информации

1. DOBAK J.D. Medical procedure. Патент США № US 7951183 (2011-05-31).

2. Voorhees M.E. et al. Shivering suppression during cooling to lower body temperature, заявка на патент США № US 20040087606 (2004-06-05).

3. DAE M.W. Method of controlling body temperature while reducing shivering. Патент США № US 7008444 (2006-03-07).

4. FRANKS N.P. Use of xenon with hypothermia for treating neonatal asphyxia. Патент США № US 7390508 (2008-06-24).

5. Kumar, Matthew M.; et al. Inducing hypothermia and rewarming using a helium-oxygen mixture Патент США № US 6983749 (2006-01-10).

6. KATZ L. M. METHODS AND COMPOSITIONS FOR THE INDUCTION OF HYPOTHERMIA. Патент США № US 8969297 (2015-03-03).

(57) Формула изобретения

1. Средство для инициации гипометаболического и гипотермического состояния у млекопитающего, характеризующееся тем, что оно содержит фармацевтическую композицию препаратов, состоящую из бета-блокатора пропранолола, симпатолитика резерпина, антиангинального препарата ивабрадина, антигистаминового препарата дифенгидрамина, серотонинергического средства серотонина гидрохлорида, нейролептического препарата с гипотермическим эффектом перициазина, антитиреоидного средства пропицила, сульфата магния, где композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемый растворитель и компоненты взяты в следующем соотношении, мас. %:

бета-блокатор пропранолол	0,78-1,18
симпатолитик резерпин	0,015-0,024
антиангинальный препарат ивабрадин	0,078-0,12
антигистаминовый препарат дифенгидрамин	0,098-0,18
серотонинергическое средство серотонин гидрохлорид	0,25-0,35
нейролептический препарат с гипотермическим	
эффектом перициазин	0,025-0,035
анти тиреоидное средство пропицил	0,07-0,12
сульфат магния	0,07-0,16
фармацевтически приемлемый растворитель	98,00-98,61,

при этом средство дополнительно содержит носитель, где указанный носитель представляет собой жировую эмульсию, выбранную из группы, состоящей из липофундина, смофлипида и интерлипида, и соотношение объема раствора указанной фармацевтической композиции и объема указанной жировой эмульсии составляет от 1:2 до 1:3.

2. Средство по п. 1, характеризующееся тем, что используют указанную жировую эмульсию с концентрацией от 10 до 20%.

3. Средство по п. 2, характеризующееся тем, что используют 20% эмульсию липофундина.

4. Средство для инициации гипометаболического и гипотермического состояния у млекопитающего, характеризующееся тем, что оно содержит фармацевтическую композицию препаратов, состоящую из бета-блокатора пропранолола, симпатолитика резерпина, антиангинального препарата ивабрадина, антигистаминового препарата дифенгидрамина, серотонинергического средства серотонина гидрохлорида, нейролептического препарата с гипотермическим эффектом перициазина, анти тиреоидного средства пропицила, сульфата магния, где композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемый растворитель и компоненты взяты в следующем соотношении, мас. %:

бета-блокатор пропранолол	0,78-1,18
симпатолитик резерпин	0,015-0,024
антиангинальный препарат ивабрадин	0,078-0,12
антигистаминовый препарат дифенгидрамин	0,098-0,18
серотонинергическое средство серотонин гидрохлорид	0,25-0,35
нейролептический препарат с гипотермическим	
эффектом перициазин	0,025-0,035
анти тиреоидное средство пропицил	0,07-0,12
сульфат магния	0,07-0,16
фармацевтически приемлемый растворитель	98-98,61,

при этом средство дополнительно содержит носитель, насыщенный инертным газом, где указанный носитель представляет собой жировую эмульсию, выбранную из группы, состоящей из липофундина, смофлипида и интерлипида, и соотношение объема раствора указанной фармацевтической композиции и объема указанного носителя составляет от 1:2 до 1:3, при этом инертный газ выбирают из группы, состоящей из ксенона, гелия и гексафлюорида.

5. Средство по п. 4, характеризующееся тем, что используют указанную жировую эмульсию в концентрации от 10 до 20%.

6. Средство по п. 4 или 5, характеризующееся тем, что 1 мл указанной жировой эмульсии содержит от 2 до 2,5 мл указанного инертного газа.

7. Средство по п. 6, где указанный инертный газ представляет собой ксенон.

8. Способ инициации гипометаболического и гипотермического состояния у

млекопитающего, характеризующийся тем, что терапевтически эффективное количество средства по любому из предшествующих пунктов вводят млекопитающему однократно.

9. Применение средства, охарактеризованного в любом из пп. 1-7, в качестве препарата для инициации гипометаболического и гипотермического состояния у млекопитающего.

5

10

15

20

25

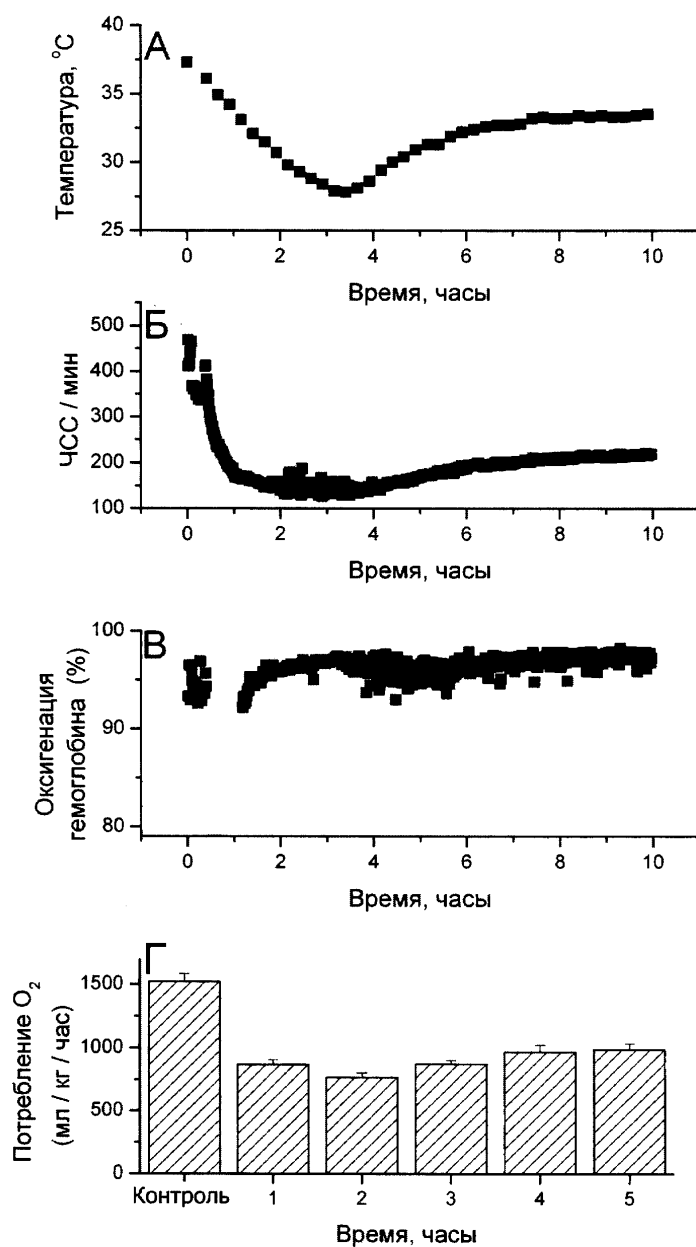
30

35

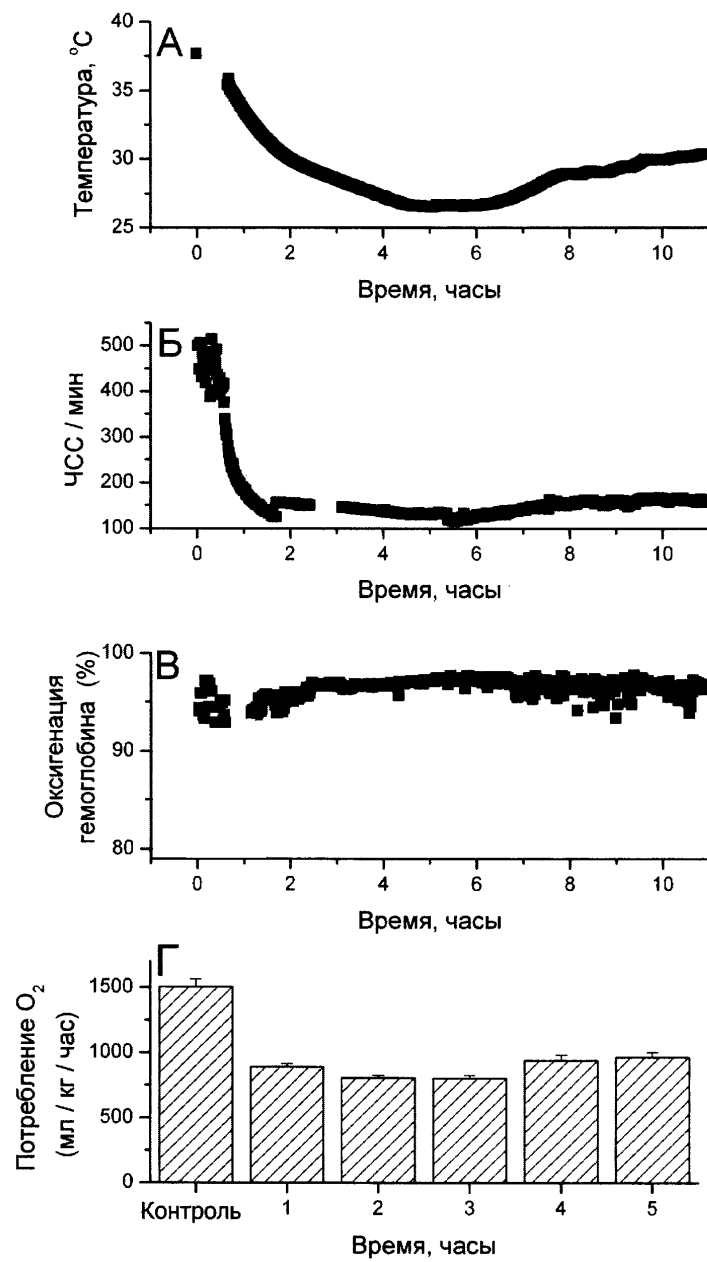
40

45

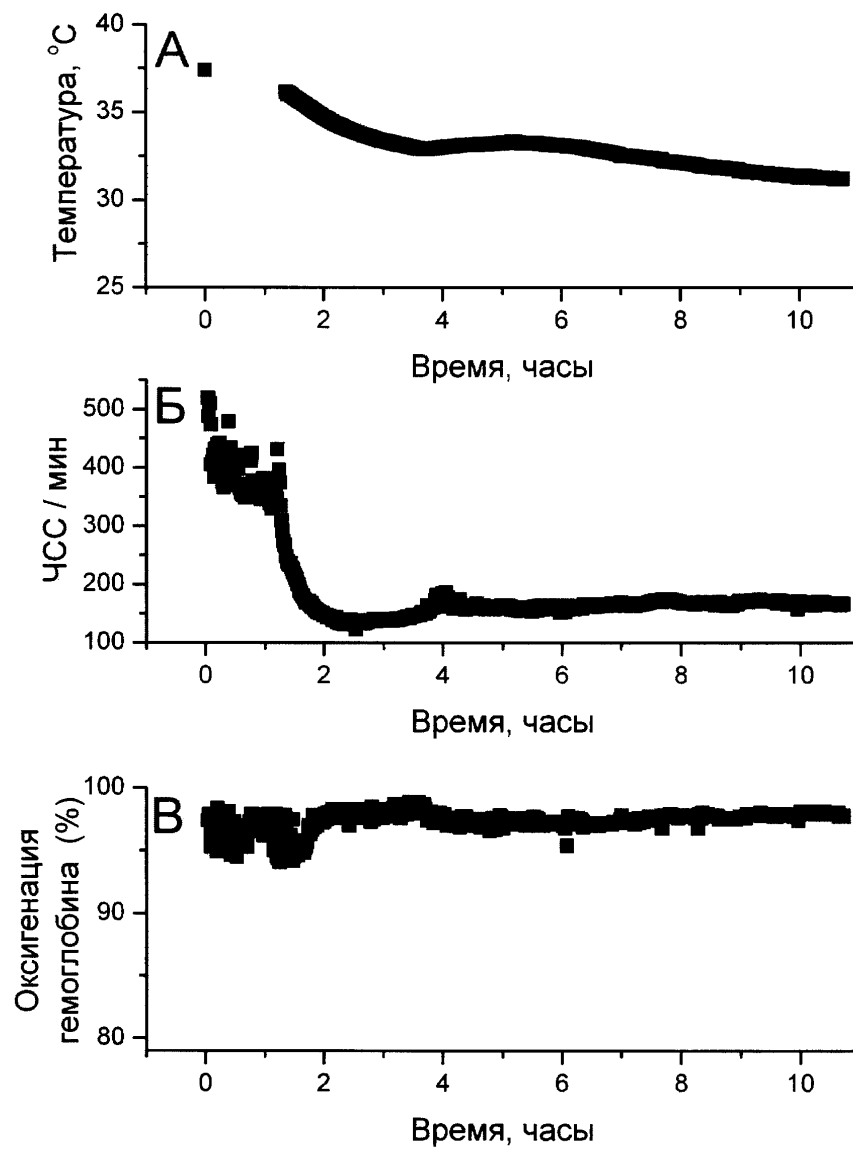
СРЕДСТВО, ВКЛЮЧАЮЩЕЕ ЖИРОВУЮ ЭМУЛЬСИЮ (ВАРИАНТЫ), ЕГО
ПРИМЕНЕНИЕ И СПОСОБ СОЗДАНИЯ ОБРАТИМОЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ
ИНДУЦИРУЕМОЙ ГИПОМЕТАБОЛИИ И ГИПОТЕРМИИ



Фиг.1



Фиг.2



Фиг.3