



УКРАЇНА

(19) UA (11) 92278 (13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 31/718 (2006.01)

A61K 31/047 (2006.01)

A61K 33/14

A61P 7/08 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

## (54) КОМБІНОВАНИЙ ІНФУЗІЙНИЙ ПРЕПАРАТ

1

(21) a200908878

(22) 25.08.2009

(24) 11.10.2010

(46) 11.10.2010, Бюл.№ 19, 2010 р.

(72) КОНДРАЦЬКИЙ БОГДАН ОЛЕКСІЙОВИЧ,  
НОВАК ВАСИЛЬ ЛЕОНІДОВИЧ, КОНДРАЦЬКИЙ  
ЯРОСЛАВ БОГДАНОВИЧ(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ПАТО-  
ЛОГІЇ КРОВІ ТА ТРАНСФУЗІЙНОЇ МЕДИЦИНИ  
АМН УКРАЇНИ", КОНДРАЦЬКИЙ БОГДАН ОЛЕК-  
СІЙОВИЧ, НОВАК ВАСИЛЬ ЛЕОНІДОВИЧ, КОНД-  
РАЦЬКИЙ ЯРОСЛАВ БОГДАНОВИЧ

(56) US 5723281 A 03.03.1998

RU 2110281 C1 10.05.1998

EA 3369 B1 24.02.2003

(57) Комбінований інфузійний препарат, який міс-  
тить сорбітол, натрію лактат, натрію хлорид, калію

2

хлорид, кальцію хлорид, магнію хлорид, який від-  
різняється тим, що додатково містить як колоїдну  
основу гідроксietилкрохмаль-200/0,5 або гідроксі-  
тилкрохмаль-130/0,4 при наступному співвідно-  
шенні компонентів, мас. %:

гідроксietилкрохмаль	4,5-5,0
сорбітол	5,4-6,6
натрію лактат	1,40-1,72
натрію хлорид	0,72-0,88
калію хлорид	0,027-0,033
кальцію хлорид(в перерахунку на суху речовину)	0,017-0,023
магнію хлорид(в перерахунку на суху речовину)	0,008-0,012
вода для ін'єкцій	решта.

Винахід відноситься до галузі медицини та хі-  
міко-фармацевтичної промисловості і стосується  
складу нового комбінованого інфузійного препара-  
ту гемодинамічної, реологічної, протишокової, дез-  
інтоксикаційної дії та для корекції кислотно-лужної  
рівноваги.

Відомий білково-сольовий комбінований пре-  
парат Лактопротейн з сорбітолом, який містить  
альбумін - 5%, сорбітол - 6%, натрію лактат 2,1%,  
натрію хлорид - 0,8%, кальцію хлорид - 0,01%,  
калію хлорид - 0,0075%, натрію гідрокарбонат -  
0,01% [1]. Іонний склад препарату:  $\text{Na}^+$  - 343,5  
ммоль/л,  $\text{K}^+$  - 1,0 ммоль/л,  $\text{Ca}^{++}$  - 0,9 ммоль/л,  $\text{Cl}^-$  -  
139,7 ммоль/л,  $\text{HCO}_3^-$  - 1,2 ммоль/л,  
 $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COO}^-$  - 187,4 ммоль/л. Осмолярність  
препарату - 1020 мОсм/л. Лактопротейн з сорбіто-  
лом після введення швидко підвищує артеріаль-  
ний тиск і сприяє утриманню рідини в кров'яному  
руслі. Володіє протишоковою і дезінтоксикаційною  
дією, сприяє нейтралізації метаболічного ацидозу.  
При повторних переливаннях призводить до нор-  
малізації білкового обміну [2].

Недоліком цього препарату є те, що колоїдною  
основою препарату є донорський альбумін, що

значно ускладнює промисловий випуск препарату  
та його застосування в клініці. По-перше, дефіцит-  
ність альбуміну за останні роки неухильно збіль-  
шується, що пов'язано із значним скороченням  
донорства. По-друге, сучасні технології вірусінак-  
тивації препаратів крові не дають виключних гара-  
нтій інфекційної безпеки альбуміну.

Відома низка колоїдних плазмозамінників на  
основі гідроксietильованого крохмалю з різною  
молекулярною масою. Одна група цих препаратів  
містить гідроксietильований крохмаль з молеку-  
лярною масою (ММ) 200000 Дальтон та ступенем  
молекулярного заміщення (МЗ) 0,5 (гідроксietил-  
крохмаль-200/0,5) - Сераг-ХЕС 6%, Інфукол-ХЕС  
6%, Гемохес 6%, ХАЕС-стерил 6% [3], Рефортан Н  
ГЕК 6%, Гекодез, ГЕК-інфузія, Рефордез [4].

В основу препаратів другої групи покладено  
гідроксietилкрохмаль-130/0,4. Це препарати Во-  
лювен, Венофундин 6%, ВітаХЕС [3]. Всі вказані  
препарати містять гідроксietилкрохмаль-130/0,4 в  
ізотонічному 0,9% розчині натрію хлориду. Їх  
осмолярність близька до ізоосмолярної - 300 мО-  
смоль/л.

(13) C2

(11) 92278

(19) UA

Відомий комбінований препарат Вітафузал, що містить гідроксиетилкрохмаль-130/0,4, залужнювальний компонент натрію ацетат, та електроліти калію, кальцію, магнію, хлориди. Відомий також колоїдно-гіперосмолярний розчин ГіперХАЕС, який містить гідроксиетилкрохмаль-200/0,5 та гіпертонічну концентрацію (7,5%) натрію хлориду [3].

Всі перелічені вище препарати мають потужну гемодинамічну та гемодилуційну дію.

Однак, недоліком цих препаратів є те, що вони є вузько направленними і застосовуються виключно для корекції волемічного статусу хворих.

Найбільш близьким за складом та фармакологічною дією до запропонованого нами препарату є інфузійний розчин Реосорбілакт [5]. Препарат містить шестиатомний спирт сорбітол в 6% концентрації, натрію лактат - 1,9%, натрію хлорид - 0,6%, калію хлорид - 0,03%, кальцію хлорид - 0,01%, магнію хлорид - 0,02%. Іонний склад препарату:  $\text{Na}^+$  - 278,2 ммоль/л,  $\text{K}^+$  - 4,0 ммоль/л,  $\text{Ca}^{++}$  - 0,9 ммоль/л,  $\text{Mg}^{++}$  - 2,1 ммоль/л,  $\text{Cl}^-$  - 112,7 ммоль/л,  $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COO}^-$  - 175,5 ммоль/л. Осмолярність препарату - 900 мОсм/л. Реосорбілакт застосовують для зменшення інтоксикації, покращання мікроциркуляції, корекції кислотно-лужного стану, покращання гемодинаміки при травматичному, операційному, гемолітичному та опіковому шоку, гострій крововтраті, а також при опіковій хворобі, при затяжних гнійних процесах, при різних інфекційних хворобах, при хронічних активних гепатитах, при передопераційній підготовці і в післяопераційний період; при тромбоемболізуючих захворюваннях кровоносних судин [6].

Основним недоліком прототипу є те, що через відсутність колоїдної основи, при застосуванні

Реосорбілакту в якості гемодинамічного засобу вдається досягнути хорошого клінічного ефекту лише на короткий проміжок часу.

В основу запропонованого винаходу поставлене завдання створити комбінований інфузійний препарат, який може застосовуватися для „мало об'ємної інфузійної терапії” і матиме триваліший гемодинамічний ефект

Поставлене завдання вирішується тим, що за рахунок сполучення певних компонентів та їх кількісного співвідношення запропонований препарат «Геколакт» має поліфункціональну дію, а саме: гемодинамічну, реологічну, протишокову, дезінтоксикаційну та залужнювальну дію.

До складу препарату входить гідроксиетильований крохмаль - 5%, сорбітол - 6%, натрію лактат - 1,56%, натрію хлорид - 0,8%, калію хлорид - 0,03%, кальцію хлорид - 0,02%, магнію хлорид - 0,01%. Іонний склад препарату:  $\text{Na}^+$  - 276,1 ммоль/л,  $\text{K}^+$  - 4,0 ммоль/л,  $\text{Ca}^{++}$  - 1,8 ммоль/л,  $\text{Mg}^{++}$  - 1,1 ммоль/л,  $\text{Cl}^-$  - 146,6 ммоль/л,  $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COO}^-$  - 139,2 ммоль/л. Осмолярність препарату - 900 мОсм/л.

Технологічна схема виробництва запропонованого препарату включає такі стадії: відважування інгредієнтів відповідної якості, доведення до необхідного об'єму водою для ін'єкцій, фільтрування, контроль за фізико-хімічними показниками, розлив, стерилізацію, повторний контроль за фізико-хімічними показниками, маркування, упакування.

Складний комплексний колоїдно-сольовий інфузійний препарат готують у 2-х варіантах масово-об'ємним методом при середньому вмісті всіх його компонентів, мас. %:

Найменування інгредієнтів	Варіант 1 «Геколакт-200»	Варіант 2 «Геколакт-130»
Гідроксиетилкрохмаль-200/0,5 (ММ 200000 Дальтон, МЗ 0,5)	5,0	
Гідроксиетилкрохмаль-130/0,4 (ММ 130000 Дальтон, МЗ 0,4)		5,0
Сорбітол	6,0	6,0
Натрію лактат	1,56	1,56
Натрію хлорид	0,8	0,8
Калію хлорид	0,03	0,03
Кальцію хлорид (в перерахунку на суху речовину)	0,02	0,02
Магнію хлорид (в перерахунку на суху речовину)	0,01	0,01
Вода для ін'єкцій	решта	решта

Винахід проілюстрований наступним прикладом.

#### Приклад 1.

Приготування препарату проводять в ізолюваному, боксованому приміщенні. В мірник змішувач поміщають 2/3 води для ін'єкцій, розчиняють 50 г/л гідроксиетильованого крохмалю, 60 г/л сорбітолу, 8,0 г/л натрію хлориду, 0,3 г/л калію хлориду, 0,394 г/л кальцію хлориду шестиводного, 0,214 г/л магнію хлориду шестиводного та додають 26 г/л 60% розчину натрію лактату, доводять водою для ін'єкцій об'єм до номінального і пере-

мішують. Потім розчин фільтрують під тиском стопа рідини. Для фільтрування використовують фільтри з діаметром пор 1,2 мкм (грубої очистки) та 0,22 мкм (тонкої очистки). Перші порції фільтрату підлягають повторному фільтруванню. Розчин контролюють на відсутність механічних включень, розливають по 100, 200 або 400 мл у пляшки скляні для крові, трансфузійних та інфузійних препаратів із скла марки МТО або НС, закупорюють пробками з гумової суміші і обтискують ковпачками алюмінієвими або ковпачками алюмінієво-пластикового типу. Пляшки з розчином стерилізують.

ють в паровому стерилізаторі паром під тиском 1,1 бар при температурі 121 °C протягом 30 хвилин. Стерильний препарат після перегляду на механічні включення етикетують та упаковують. Контроль якості препарату здійснюють відповідно до вимог аналітично-нормативного документу за всіма якісними та кількісними показниками.

Отриманий препарат - це безбарвна прозора рідина без запаху. Стабільність розчину перевірена в умовах стерилізації, а також в процесі прискореного старіння. Було встановлено, що фізико-хімічні властивості препарату відповідали вимогам аналітично-нормативного документу протягом 2,5 років, тобто вибір компонентів та технологія виготовлення препарату повністю відповідають поставленому у винаході завданню.

Як видно з наведеного пропису, основними діючими речовинами препарату є гідроксиетильований крохмаль, сорбітол, натрію лактат та електроліти.

Гідроксиетилкрохмаль - штучний колоїд, який одержують із амілопектину. Він структурно споріднений з глікогеном, що обумовлює його добру переносимість і низький ризик виникнення анафілактичних реакцій. Після внутрішньовенного введення гідроксиетилкрохмалю внаслідок гідролізу сироватковою амілазою постійно утворюються дрібніші за звичайні молекули, які є онкотично активними до моменту їх виведення нирками. Внутрішньовенне введення гідроксиетилкрохмалю відновлює порушену геодинаміку, покращує мікроциркуляцію та реологічні властивості крові (за рахунок зниження гематокриту), зменшує в'язкість крові, понижує агрегацію тромбоцитів та перешкоджає агрегації еритроцитів. При застосуванні гідроксиетилкрохмалю хворим з гіповолемією, в них збільшується об'єм циркулюючої крові та покращується геодинамічна та серцева функції. При застосуванні адекватної кількості гідроксиетилкрохмалю об'єм крові підтримується, щонайменше, протягом 6 годин [4].

Сорбітол - шестиатомний спирт, який при внутрішньовенному введенні швидко включається в загальний метаболізм: 80-90% його утилізується в печінці і накопичується у вигляді глікогену, 5% відкладається в тканинах мозку, серцевому м'язі і скелетній мускулатурі, 6-12% - виділяється із сечею. У печінці сорбітол спочатку перетворюється на фруктозу, яка у подальшому перетворюється на глікоген. Частина сорбітолу використовується організмом для термінових енергетичних потреб, інша частина відкладається як запас у вигляді глікогену. Ізотонічний розчин сорбітолу має дезагрегатну дію і, таким чином, поліпшує мікроциркуляцію і перфузію тканин. Максимальна швидкість утилізації сорбітолу складає 0,25 г/кг маси тіла/год [7, 8]. До складу препарату сорбітол включено в ізотонічній 6%-ій концентрації.

Винахід містить також залужнювальний засіб натрію лактат в 1,56% концентрації (140 ммоль/л), що у 4 рази перевищує його вміст у найбільш поширених ізоосмолярних розчинах (наприклад, Лактасолі та розчині Рінгера-лактату) [9]. Така концентрація лактату дає можливість меншим об'ємом інфузійного розчину компенсувати метаболічний ацидоз. В той же час ця концентрація дещо мен-

ша, ніж у дозволеного для медичного застосування препарату Лактопротейн з сорбітолом (187 ммоль/л) [2], що знімає обмеження у застосуванні значних об'ємів запропонованого препарату при деяких патологічних станах.

На відміну від препаратів, що містять натрію гідрокарбонат, залужнювальний компонент натрію лактат має нейтральну реакцію. Він відноситься до залужнювальних засобів сповільненої дії. При введенні в судинне русло із натрію лактату вивільняється натрій,  $\text{CO}_2$  і  $\text{H}_2\text{O}$ , які утворюють бікарбонат натрію, що призводить до збільшення лужного резерву крові. Корекція метаболічного ацидозу за допомогою натрію лактату відбувається повільно (в міру включення натрію лактату в обмін речовин),

та не викликає різких коливань рН. Вважається, що натрію лактат позитивно впливає на серцеву діяльність, а також регенерацію і дихальну функцію крові, має дезінтоксикаційну дію, сприяє підвищенню діурезу, покращує функцію печінки і нирок. Дія натрію лактату проявляється через 20-30 хвилин після введення [6].

Наявність у складі препарату збалансованої суміші інших основних іонів крові ( $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Mg}^{++}$ ,  $\text{Cl}^-$ ) у відповідних для неї концентраціях робить препарат більш фізіологічним.

Натрію хлорид чинить регідраційну дію, поповнює дефіцит іонів натрію і хлору при різних патологічних станах.

Кальцій необхідний для здійснення процесу передачі нервових імпульсів, скорочення скелетних і гладких м'язів, діяльності міокарда, формування кісткової тканини, згортання крові. Він знижує проникність клітин і судинної стінки, запобігає розвитку запальних реакцій, підвищує стійкість організму до інфекцій.

Калій відновлює водно-електролітний баланс. Чинить негативну хроно-і батмотропну дію, у високих дозах - негативну іно-, дромотропну та помірну діуретичну дію. Бере участь у процесі проведення нервових імпульсів. Підвищує вміст ацетилхоліну і викликає збудження симпатичного відділу вегетативної нервової системи.

В цілому фармакологічна дія винаходу обумовлена взаємним потенціюванням дії його компонентів, а також додатковими властивостями препарату зумовленими гіперосмолярністю, яка в 3 рази вища від осмолярності плазми крові, та наявністю колоїдної основи у вигляді гідроксиетилкрохмалю.

В межах обраних компонентів та їх кількісного співвідношення винахід належить до групи багатокомпонентних поліфункціональних колоїдно-гіперосмолярних розчинів. Після введення препарату у вену підвищується осмотичний тиск крові, посилюється евакуація рідини із тканин в судинне русло, відновлюється порушена гемодинаміка, покращується мікроциркуляція та реологічні властивості крові, зменшується в'язкість крові, знижується агрегація тромбоцитів, посилюється серцева діяльність, підвищуються процеси обміну речовин, покращується дезінтоксикаційна функція печінки.

Таким чином, винахід можна застосовувати як засіб гемодинамічної, реологічної, протишокової,

дезінтоксикаційної дії та для корекції кислотно-лужної рівноваги.

Протипоказаннями для застосування винаходу є стан гіпергідратації, гіперволемія, ниркова недостатність, що супроводжується олігоурією або анурією, гіперосмолярна кома, гіперлактатемія, коагулопатія, гіпофібриногенемія, виражена тромбоцитопенія. Препарат не слід вводити у випадках, коли протипоказано вливання рідини (набряки, внутрішньочерепні крововиливи, гіпертонічна хвороба III ст.).

За підсумками вивчення гострої токсичності встановлено, що запропонований препарат належить до класу відносно безпечних речовин при внутрішньоочеревинному введенні білим мишам та білим щурам. Зконцентрований у 2 рази препарат «Геколакт» у дозі 60 мл/кг маси тіла для мишей та для білих щурів є нетоксичними, тобто для нативної (неконцентрованої) форми препарату середня смертельна доза LD<sub>50</sub> є більшою за 120 мл/кг маси тіла тварин.

Результати експериментального вивчення препарату на кролях на хронічну токсичність (при внутрішньовенному введенні препарату в дозі 10 мл/кг маси тіла протягом 30 днів), підтвердили, що препарат не має кумулятивних властивостей. Введення кролям «Геколакту» не викликає у тварин патологічних змін показників гемограми, гемостазу, концентрації електролітів, біохімічних показників крові, а також показників сечі. Патоморфологічні дослідження свідчать про те, що після багаторазових внутрішньовенних введення кролям препарату, внутрішні органи піддослідних тварин зберігають звичайну будову без специфічних патологічних змін і гістологічно не відрізняються від органів контрольних тварин.

Дослідження заявленого винаходу на специфічну активність показало його нормалізуючий і захисний вплив на перебіг експериментального токсичного гепатиту у кролів, що можна пояснити лікувальною дією основних складових цього препарату та загальною дезінтоксикаційною дією препарату.

Отже, заявлений винахід дозволяє значно розширити показання для застосування та матиме триваліший гемодинамічний ефект у порівнянні з прототипом. Препарат є корисним, патогенетично обґрунтованим і після проведення клінічних випробувань може застосовуватись в якості геодинамічного, реологічного, протишокового, дезінтоксикаційного засобу.

Джерела інформації.

1. Плазмозамінювальний розчин комплексної дії «Лактопротейн з сорбітолом»: Патент України № 32467, МКИ А 61К 9/08/ Миндюк М.В., Качоровський Б.В., Новак В.Л., Винарчик М.Й., Кондрацький Б.О., Орлик В.В.- № 99074351; Заявл. 28.07.99; Опубл. 15.12.2000, Бюл. № 7.

2. Інструкція про застосування препарату Лактопротейн з сорбітолом, затверджена МОЗ України 20 грудня 2004 р., сертифікат про державну реєстрацію № 464/04-300200000 від 19.11.2004 р.

3. Rote Liste-2007.- Arzneimittelverzeichnis für Deutschland.- Frankfurt/Main.

4. Компендіум 2008 - лекарственные препараты / под ред. В.Н.Коваленко, В.Н.Викторова.- К.Морион, 2008.- 2270 с.

5. Комплексний інфузійний препарат «Реосорбілакт»: Патент України на і винахід № 32466, МКИ А 61К 9/08. / Миндюк М.В., Кондрацький Б.О., Новак В.Л., Орлик В.В., Оборін О.М. // Заявка № 99074350; Заявл. 28.07.99; Опубл. 15.12.2000, Бюл. № 7.

6. Інструкція для медичного застосування препарату Реосорбілакт, затверджена наказом МОЗ України № 610 від 09.12.2004 р., реєстраційне посвідчення № UA/2399/01/01.

7. Крышень П.Ф., Рафес Ю.И. Сорбит, ксилит, глицерин и их применение в медицине. -Киев: Здоровье, 1979. - 292 с.

8. Инфузионная терапия и клиническое питание / Под ред. Г.Н.Хлябича.-Фирма Фрезениус АГ-ФРГ, 1992.- 793 с.

9. Кровезаменители, консерванты крови и костного мозга / Под ред. Г.Н.Хлябича.- М.: Медицина, 1997.- 192 с.