



УКРАЇНА

(19) UA (11) 92279 (13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 31/721 (2006.01)

A61K 31/047 (2006.01)

A61K 31/7016

A61K 33/14

A61P 7/08 (2006.01)

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

(54) ПЛАЗМОЗАМІННИК ПОЛІФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ДІЇ

1

2

(21) а200908879

(22) 25.08.2009

(24) 11.10.2010

(46) 11.10.2010, Бюл.№ 19, 2010 р.

(72) КОНДРАЦЬКИЙ БОГДАН ОЛЕКСІЙОВИЧ,
КАЧМАРИК ДІАНА ЛЮБОМИРІВНА, ПАНАС ОКСАНА
МИХАЙЛІВНА, ВОЛОС ОЛЬГА ПЕТРІВНА,
ВИНАРЧИК МАРІЯ ІОСИПІВНА, ДЕРКАЧ ЮЛІЯ
ВОЛОДИМИРІВНА, ДОРОШЕНКО ЛЮДМИЛА
ГРИГОРІВНА, НОВАК ВАСИЛЬ ЛЕОНІДОВИЧ(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ПАТОЛОГІЇ
КРОВІ ТА ТРАНСФУЗІЙНОЇ МЕДИЦИНИ
АМН УКРАЇНИ", КОНДРАЦЬКИЙ БОГДАН ОЛЕКСІЙОВИЧ,
НОВАК ВАСИЛЬ ЛЕОНІДОВИЧ

(56) US A 5723281 03.03.1998

UA A 68042 15.07.2004

UA C2 32466 15.12.2000

(57) Плазмозамінник поліфункціональної дії, який містить сорбітол, натрію лактат, натрію хлорид, калію хлорид, кальцію хлорид, магнію хлорид, і який **відрізняється** тим, що додатково містить як колоїдну основу декстран-40, при наступному співвідношенні компонентів, мас. % (в межах зазначених інтервалів):

декстран-40 (ММ 36000-44000	
Дальтон)	5,4-6,6
сорбітол	5,4-6,6
натрію лактат	0,94-1,16
натрію хлорид	0,52-0,64
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 хіміко-фармацевтичної промисловості і стосується складу нового комбінованого інфузійного препарату гемодинамічної, реологічної, протишокової, дезінтоксикаційної дії та для корекції кислотно-лужної рівноваги.

Відома низка препаратів на основі декстрану з молекулярною масою (ММ) 65000±5000 Дальтон. Це препарати Поліглюкін, Неорондекс, Хемодекс [1], Полідекстран [2], які містять 6% модифікованого декстрану в 0,9% ізотонічному розчині натрію хлориду.

Відомий також препарат Поліфер - 6% розчин частково гідролізованого хімічно модифікованого декстрану з ММ 60000 j: 10000 Дальтон, який містить 0,015-0,020% комплексно-зв'язаного заліза. Ізотонічність Поліферу досягається додаванням 0,9% натрію хлориду [1].

Більш популярною є низка препаратів на основі декстрану з ММ 30000-40000 Дальтон. Серед

них відомі препарати Реополіглюкін, Реомакродекс, які містять декстран в концентрації 10% в 0,9% розчині натрію хлориду [1].

Недоліком всіх наведених вище препаратів є те, що всі вони фактично є монокомпонентними і їх фармакологічна дія ґрунтується виключно на гемодинамічному і гемодилуційному ефекті полімеру глюкози - декстрану.

Серед складних багатоконпонентних препаратів відомий розчин Поліглюсоль - 6% розчин декстрану з ММ від 60000 до 80000 в складному ізотонічному середовищі. Препарат містить: декстран - 6%, натрію хлорид - 0,526%, натрію ацетат - 0,41%, калію хлорид - 0,337%, кальцію хлорид - 0,28%, магнію хлорид - 0,14% [1]. Недоліком цього препарату є відсутність гіперосмолярної електролітної складової, що фактично обмежує ефект швидкої мобілізації рідини у судинне русло.

Відомий також колоїдно-гіперосмолярний розчин Тензитон. Препарат містить декстран з ММ

(13) C2

(11) 92279

(19) UA

70000 Дальтон та гіпертонічну концентрацію (7,5%) натрію хлориду [3]. За рахунок складу Тензитон поєднує переваги гіперосмолярних та колоїдних розчинів. Препарат діє комплексно. Поряд з мобілізацією рідини з позасудинного простору Тензитон стимулює роботу міокарда, тонізує дрібні артерії, попереджає виникнення набряку мозку та легенів, а також знижує в'язкість крові із поліпшенням її плинності. В той же час висока концентрація натрію хлориду (7,5%) є доволі небезпечною та може викликати перевантаження організму іонами натрію. Можливим є зменшення рівня лактату в крові, різке зниження рівня йонів калію до патологічних величин, а також "еспандерний ефект", коли спостерігається повернення рідини із судинного русла в інтерстиціальний простір.

Відомий комбінований інфузійний препарат Реоглюман, до складу якого входить низькомолекулярний декстран з ММ 40000 ± 10000 в 10% концентрації, діуретичний засіб манітол в 5% концентрації та 0,9% натрію хлориду. Препарат має геодинамічну, гемодилуційну, а також діуретичну дію, що є важливим при лікуванні шоку та гострої крововтрати [1]. Однак, недоліком цього препарату є те, що він не містить всього комплексу необхідних для організму електролітів і не має повноцінної комплексної дії, в тому числі залужнювальної та енергетичної дії.

Відомий також препарат Лонгастерил-40, до складу якого включено декстран з ММ 40000 ± 10000 - 10% та шестиатомний спирт сорбітол - 5%. Препарат застосовується для заміщення об'єму циркулюючої крові та покращання мікроциркуляції при шоку, оперативних втручаннях, опіках, трансплантаціях тощо [4]. Недоліком цього розчину є фармакологічна обмеженість його дії. Відсутність електролітів, залужнювального компоненту, ізоосмолярність вказують на недостатній трансфузіологічний потенціал препарату.

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

В основу препаратів другої групи покладено гідроксиетилкрохмаль-130/0,4. Це препарати Волювен, Венофундин 6%, ВітаХЕС [5]. Всі вказані препарати містять гідроксиетилкрохмаль-130/0,4 в ізотонічному 0,9% розчині натрію хлориду. Їх осмолярність близька до ізоосмолярної - 300мОсмоль/л.

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 [5].

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.

Відомий білково-сольовий комбінований препарат 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% [7]. Іонний склад препарату: Na^+ - 343,5ммоль/л, K^+ - 1,0ммоль/л, Ca^{++} - 0,9ммоль/л, Cl^- - 139,7ммоль/л, HCO_3^- - 1,2ммоль/л, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COO}^-$ - 187,4ммоль/л. Осмолярність препарату - 1020мОсм/л. Лактопротейн з сорбітолом після введення швидко підвищує артеріальний тиск і сприяє утриманню рідини в кров'яному руслі. Володіє протишоковою і дезінтоксикаційною дією, сприяє нейтралізації метаболічного ацидозу. При повторних переливаннях призводить до нормалізації білкового обміну [8].

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, дефіцитність альбуміну за останні роки неухильно збільшується, що пов'язано із значним скороченням донорства. По-друге, сучасні технології вірусінактивзації препаратів крові не дають виключних гарантій інфекційної безпеки альбуміну.

Найбільш близьким за складом та фармакологічною дією до запропонованого нами препарату є інфузійний розчин Реосорбілакт [9]. 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: Na^+ - 278,2ммоль/л, K^+ - 4,0ммоль/л, Ca^{++} - 0,9ммоль/л, Mg^{++} - 2,1ммоль/л, Cl^- - 112,7ммоль/л, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COO}^-$ - 175,5ммоль/л. Осмолярність препарату - 900мОсм/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 [10].

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 "малооб'ємної інфузійної терапії" і матиме триваліший гемодинамічний ефект.

Поставлене завдання вирішується тим, що за рахунок сполучення певних компонентів та їх кількісного співвідношення запропонований препарат "DLS-6%" має поліфункціональну дію, а саме: гемодинамічну, реологічну, протишокову, дезінтоксикаційну та залужнювальну.

До складу препарату входить декстран-40 - 6%, сорбітол - 6%, натрію лактат - 1,05%, натрію хлорид - 0,58%, калію хлорид - 0,03%, кальцію хлорид - 0,02%, магнію хлорид - 0,01%. Іонний склад препарату: Na^+ - 192,9ммоль/л, K^+ - 4,0ммоль/л, Ca^{++} - 1,8ммоль/л, Mg^{++} - 1,1ммоль/л, Cl^- - 109,0ммоль/л, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COO}^-$ - 93,7 ммоль/л. Осмолярність препарату - 735мОсм/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.

Винахід проілюстрований наступним прикладом.

Приклад 1.

Приготування препарату проводять в ізольованому, боксованому приміщенні. В мірник-змішувач поміщають 2/3 води для ін'єкцій, розчиняють 60г/л декстрану-40, 60г/л сорбітолу, 5,8г/л натрію хлориду, 0,3г/л калію хлориду, 0,394г/л кальцію хлориду шестиводного, 0,214г/л магнію хлориду шестиводного та додають 17,5г/л 60% розчину натрію лактату, доводять водою для ін'єкцій об'єм до номінального і перемішують. Потім розчин фільтрують під тиском стовпа рідини. Для фільтрування використовують фільтри з діаметром пор 1,2мкм (грубої очистки) та 0,22мкм (тонкої очистки). Перші порції фільтрату підлягають повторному фільтруванню. Розчин контролюють на відсутність механічних включень, розливають по 100, 200 або 400мл 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 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 декстран-40, сорбітол, натрію лактат та електроліти.

Декстран-40 - це штучний колоїд з молекулярною масою від 36000 до 440000 Дальтон, який після внутрішньовенного введення значно збільшує об'єм циркулюючої крові. Вважається, що 1г декстрану-40 мобілізують в кровоносне русло з прилеглих тканин ще 10-15мл рідини. Цим пояс-

нюється швидке підвищення артеріального тиску при шоку та крововтраті. Збільшення об'єму циркулюючої крові сприяє дезагрегатній дії декстрану-40 на еритроцити, що призводить до редопонування крові з капілярної системи [1].

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 0,25г/кг маси тіла/год [4, 11]. До складу препарату сорбітол включено в ізотонічній 6%-ій концентрації.

Винахід містить також залужнювальний засіб натрію лактат в 1,05% концентрації (94ммоль/л), що у 3 рази перевищує його вміст у найбільш поширених ізоосмолярних розчинах (наприклад, Лактасолі та розчині Рінгера-лактату) [1]. Така концентрація лактату дає можливість меншим об'ємом інфузійного розчину компенсувати метаболічний ацидоз. В той же час ця концентрація дещо менша, ніж у дозволеного для медичного застосування препарату Лактопротейн з сорбітолом (187ммоль/л) [8], 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 і натрію лактату вивільняється натрій, CO_2 і H_2O , 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 [10].

Наявність у складі препарату збалансованої суміші інших основних іонів крові (K^+ , Ca^{++} , Mg^{++} , 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-, дромotropну 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 2,5 рази вища від осмолярності плазми крові, та наявності колоїдної основи у вигляді декстрану-40.

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 алергії на декстран, стан гіпергідратації, гіперволемія, ниркова недостатність, що супроводжується олігоурією або анурією, гіперосмолярна кома, гіперлактатемія, виражена тенденція до кровоточивості. 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.

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 "DLS-6%" не викликає у тварин патологічних змін показників гемограми, гемостазу, концентрації електролітів, біохімічних показників крові, а також показників сечі. Патоморфологіч-

ні дослідження свідчать про те, що після багаторазових внутрішньовенних введень кролям препарату, внутрішні органи піддослідних тварин зберігають звичайну будову без специфічних патологічних змін і гістологічно не відрізняються від органів контрольних тварин.

Отже, заявлений винахід є корисним для клінічної практики і після проведення клінічних випробувань може широко застосовуватись для лікування хворих різного профілю.

Джерела інформації.

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

2. Кровозамінник та перфузійний розчин для інфузій "Полідекстран": Деклараційний патент на винахід №68042, МКИ А61К9/08 / Лимар В.І. // Заявка №2003098212; Заявл. 03.09.2003; Опубл. 15.07.2004, Бюл. №7.

3. Інструкція для медичного застосування препарату Тензитон, затверджена наказом МОЗ України №101 від 19.03.2002 р., реєстраційне посвідчення №Р.03.02/04400.

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

5. Rote Liste-2007.- Arzneimittelverzeichnis fur Deutschland. - Frankfurt/Main.

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

7. Плазмозамінювальний розчин комплексної дії "Лактопротейн з сорбітолом": Патент України №32467, МКИ А61К9/08 / Миндюк М.В., Качоровський Б.В., Новак В.Л., Винарчик М.Й., Кондрацький Б.О., Орлик В.В. // Заявка № 99074351; Заявл. 28.07.99; Опубл. 15.12.2000, Бюл. №7.

8. 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.

9. Комплексний інфузійний препарат "Реосорбілакт": Патент України на винахід №32466, МКИ А61К9/08. / 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.

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

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