



УКРАЇНА

(19) UA (11) 93776 (13) C2

(51) МПК (2011.01)

A61K 9/08 (2011.01)

A61K 47/36 (2011.01)

A61K 47/10 (2011.01)

A61K 31/19 (2011.01)

A61K 33/14

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

(54) КОМПЛЕКСНИЙ КОЛОЇДНО-ГІПЕРОСМОЛЯРНИЙ ІНФУЗІЙНИЙ ПРЕПАРАТ

1

(21) а200908880

(22) 25.08.2009

(24) 10.03.2011

(46) 10.03.2011, Бюл.№ 5, 2011 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) UA 59449 C2, 15.09.2003

EA 3369 B1, 24.04.2003

RU 2 142 282 C1, 10.12.1999

US 5 723 281, 03.03.1998

RU 2 110 281 C1, 10.05.1998

JP 3206046 A, 09.09.1991

2

(57) Комплексний колоїдно-гіперосмолярний
інфузійний препарат, який містить гідроксietил-
крохмаль 200/0,5 або гідроксietилкрохмаль
130/0,4, а також ксилітол, натрію лактат, натрію
хлорид, калію хлорид, кальцію хлорид, магнію
хлорид при наступному співвідношенні компонен-
тів, мас. %:

гідроксietилкрохмаль 200/0,5	4,5-5,0
або	
гідроксietилкрохмаль 130/0,4	4,5-5,0
ксилітол	4,0-6,0
натрію лактат	1,35-1,66
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 хіміко-фармацевтичної промисловості і стосується складу нового комплексного колоїдно-гіперосмолярного інфузійного препарату гемодинамічної, реологічної, протишокової, дезінтоксикаційної дії та для корекції кислотно-лужної рівноваги.

Відома низка колоїдних плазмозамінників на основі гідроксietильованого крохмалю з різною молекулярною масою. Одна група цих препаратів містить гідроксietильований крохмаль з молекулярною масою (ММ) 200000 Дальтон та ступенем молекулярного заміщення (МЗ) 0,5 (гідроксietилкрохмаль-200/0,5) - Сераг-ХЕС 6%, Інфукол-ХЕС 6%, Гемохес 6%, ХАЕС-стерил 6% [1], Рефортан Н ГЕК 6%, Гекодез, ГЕК-інфузія, Рефордез [2].

Відомий також колоїдно-гіперосмолярний розчин ГіперХАЕС, який містить гідроксietилкрох-

маль-200/0,5 та гіпертонічну концентрацію (7,5%) натрію хлориду [1].

В основу препаратів другої групи покладено гідроксietилкрохмаль-130/0,4 (ММ 130000 Дальтон, МЗ 0,4). Це препарати Волювен, Венофундин 6%, ВітаХЕС [1]. Всі вказані препарати містять гідроксietилкрохмаль-130/0,4 в ізотонічному 0,9% розчині натрію хлориду. Їх осмолярність близька до ізоосмолярної - 300 мОсоль/л.

Відомий комбінований препарат Вітафузал, що містить гідроксietилкрохмаль-130/0,4, залужувальний компонент натрію ацетат, та електроліти калію, кальцію, магнію, хлориди [1].

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.

(13) C2

(11) 93776

(19) UA

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% [3]. Іонний склад препарату: Na^+ - 343,5 ммоль/л, K^+ - 1,0 ммоль/л, Ca^{++} - 0,9 ммоль/л, Cl^- - 139,7 ммоль/л, 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 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 [4].

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.

Відомий препарат Ксилат [5], який містить п'ятиатомний спирт ксилітол в ізотонічній 5% концентрації, натрію ацетат - 0,26% та натрію хлорид - 0,6%, калію хлорид - 0,03%, кальцію хлорид - 0,01%, магнію хлорид - 0,01%. Іонний склад препарату: Na^+ - 134,4 ммоль/л, K^+ - 4,0 ммоль/л, Ca^{++} - 0,9 ммоль/л, Mg^{++} - 1,1 ммоль/л, Cl^- - 110,6 ммоль/л, CH_3COO^- - 31,7 ммоль/л. Осмолярність препарату - 610 мОсм/л.

Недоліком цього препарату є те, що вміст у препараті залужнювального компоненту натрію ацетату є дуже низьким, а тому він у такій концентрації не може здійснити адекватну корекцію ацидозу. Крім цього, на відміну від натрію лактату, введення натрію ацетату в судинне русло у великих кількостях може супроводжуватися такими симптомами, як гіпотонія, нудота та блювання, що пояснюється ефектом вазодилатації, яку можуть викликати як сам ацетат, так і продукти його метаболізму. Крім цього, осмолярність препарату є недостатньо високою для створення потужного гемодинамічного та гемодилуючого ефекту, а тому препарат має обмежене застосування при деяких невідкладних станах.

Відомий також лікарський препарат Реосорбілакт [6]. 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^+ - 278,2 ммоль/л, K^+ - 4,0 ммоль/л, Ca^{++} - 0,9 ммоль/л, Mg^{++} - 2,1 ммоль/л, 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, покращення мікроциркуляції, корекції кислотно-лужного стану, покращення гемодинаміки при травматичному, операційному, гемолітичному та опіковому шоках, 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 тромбооблітеруючих захворюваннях кровоносних судин [7].

До недоліків препарату слід віднести те, що один з компонентів Реосорбілакту - сорбітол протипоказаний для застосування при підвищеній чутливості до нього, непереносимості фруктози та дефіциті ферменту фруктозо-1,6-дифосфатази [8]. Крім цього, у хворих з цукровим діабетом застосування препаратів, які містять сорбітол необхідно здійснювати обережно під обов'язковим контролем рівня цукру в крові, що обмежує застосування Реосорбілакту в клініці.

Близьким за складом та фармакологічною дією до запропонованого нами препарату є інфузійний розчин Лактоксил [9], який містить ксилітол в 7,5% концентрації, натрію лактат - 1,05%, натрію хлорид - 0,288%, калію хлориду - 0,03%, кальцію хлорид - 0,01%, магнію хлорид - 0,01%. Іонний склад препарату: Na^+ - 143,0 ммоль/л, K^+ - 4,0 ммоль/л, Ca^{++} - 0,9 ммоль/л, Mg^{++} - 1,1 ммоль/л, Cl^- - 57,2 ммоль/л, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COO}^-$ - 93,7 ммоль/л. Осмолярність препарату - 790 мОсм/л.

Однак, у сукупній відносно високій осмолярності препарату велика частка осмолярності припадає на вуглеводневу складову (п'ятиатомний спирт ксилітол в гіпертонічній 7,5% концентрації), а не на більш мобільну іонну складову. Через це вказаний препарат має виражений акцент на енергетичну дію, що обмежує його застосовування в широкій медичній практиці в якості дезінтоксикаційного та протишокового засобу. Крім цього, недоліком препарату є те, що через відсутність колоїдної основи, при застосуванні Лактоксилу в якості гемодинамічного засобу вдається досягнути хорошого клінічного ефекту лише на короткий проміжок часу.

В той же час нам не вдалося в доступній літературі знайти препарат, який за своїми складом та фармакологічними властивостями можна було б вважати аналогом або прототипом.

В основу запропонованого винаходу поставлене завдання створити комплексний колоїдно-гіперосмолярний інфузійний препарат, який матиме гемодинамічну, реологічну, протишокову, дезінтоксикаційну та залужнювальну дію.

Поставлене завдання вирішується тим, що, згідно з винаходом комплексний колоїдно-гіперосмолярний інфузійний препарат містить гідроксиетилкрохмаль-200/0,5 або гідроксиетилкрохмаль-130/0,4, а також ксилітол, натрію лактат, натрію хлорид, калію хлорид, кальцію хлорид, магнію хлорид при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

гідроксиетилкрохмаль-200/0,5 (ММ 200000 Дальтон, МЗ 0,5)	4,5-5,0 або
гідроксиетилкрохмаль-130/0,4 (ММ 130000 Дальтон, МЗ 0,4)	4,5-5,0
ксилітол	4,0-6,0
натрію лактат	1,35-1,66
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	0,008-0,012

суху речовину)

вода для ін'єкцій решта.

За таких умов препарат матиме наступний іонний склад: Na^+ - 270,7 ммоль/л, K^+ - 4,0 ммоль/л, Ca^{++} - 1,8 ммоль/л, Mg^{++} - 1,1 ммоль/л, Cl^- - 146,6 ммоль/л, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COO}^-$ - 133,8 ммоль/л. Осмолярність препарату - 890 мОсм/л.

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

Гідроксиетилкрохмаль - штучний колоїд, який одержують із амілопектину. Він структурно споріднений з глікогеном, що обумовлює його добру переносність і низький ризик виникнення анафілактичних реакцій.

Основними характеристиками гідроксиетилкрохмалю, які визначають їх фізико-хімічні властивості є молекулярна маса, молярне заміщення та співвідношення C2/C6. Молярне заміщення визначається як співвідношення кількості гідроксиетильованих груп до загальної кількості молекул глюкози. Співвідношення C2/C6 вказує на локалізацію гідроксиетильованих груп біля певних атомів вуглецю в кільці молекули глюкози.

Гідроксиетилкрохмалі за молекулярною масою в умовах *in vitro* розподіляються на високомолекулярні (450 кДа), середньомолекулярні (200 кДа) та низькомолекулярні (70 кДа), без врахування ступеня гідроксиетильовання та співвідношення C2/C6.

За ступенем заміщення гідроксиетилкрохмаль розподіляється на: гетакрохмалі (ступінь заміщення 0,7) - Стабізол; пентакрохмалі (C3 - 0,5) - ХАЕС-Стерил, Инфукол, Гемохес, Рефортан та тетракрохмалі (C3 - 0,4) - Волювен [10].

Розчини гідроксиетилкрохмалю є полідисперсними, тобто складаються з молекул різного розміру. Після внутрішньовенного введення водних розчинів гідроксиетилкрохмалю внаслідок гідролізу сироватковою амілазою постійно утворюються дрібніші за звичайні молекули, які залишаються онкотично активними до моменту їх виведення нирками. Незначна частина гідроксиетилкрохмалю тимчасово депонується в інтерстиціальних тканинах, і в підсумку також виводиться нирками. Екскреція через біліарну систему мінімальна [11].

Фармакодинамічні характеристики гідроксиетилкрохмалю як колоїду у великій мірі залежать від кількості онкотично активних молекул, а не від концентрації гідроксиетилкрохмалю в плазмі крові. Встановлено, що гідроксиетилкрохмаль з молярним заміщенням більше 0,4 при повторних введеннях накопичується в плазмі крові. Цей ефект найбільш виражений при застосуванні гетакрохмалів (наприклад, гідроксиетилкрохмаль-670/0,75) і значно менше у гідроксиетилкрохмалю-130/0,4 та гідроксиетилкрохмалю-200/0,5. Гідроксиетилкрохмаль-130/0,4 не накопичується в плазмі при повторних введеннях, а його кліренс в 23 рази перевищує кліренс гетакрохмалів.

Основними лікувальними та профілактичними ефектами внутрішньовенного введення розчинів колоїдів є підтримання та швидке відновлення об'єму циркулюючої крові. Окрім гемодинамічних

ефектів гідроксиетилкрохмаль має вплив на мікроциркуляцію та тканинну оксигенацію, що оптимізує функціонування органів. Деякими дослідниками підтверджено, що гідроксиетилкрохмаль-130/0,4 не тільки впливає на гемодинаміку, але й знижує в'язкість крові [12].

На сьогоднішній день гідроксиетилкрохмалі знайшли широке застосування як ефективні засоби для корекції волемічного статусу. Збільшення об'єму плазми на 100% в умовах гострої нормоволемічної гемодилуції при введенні гідроксиетилкрохмалю-130/0,4 (6%) було підтверджено результатами дослідження з використанням подвійної індикаторної мітки [13].

Дослідження показали, що препарат на основі гідроксиетилкрохмалю-130/0,4 за своєю ефективністю не поступається препаратам гідроксиетилкрохмалю-200/0,5. Однак, гідроксиетилкрохмаль-130/0,4 має кращий профіль безпечності, що є важливою перевагою при застосуванні інфузії у великих об'ємах [14].

Крім цього, застосування гідроксиетилкрохмалю-130/0,4 та гідроксиетилкрохмалю-130/0,4 під час великих хірургічних операцій приводить до достовірного зниження інтраопераційної крововтрати та зменшення застосування алогенної крові. Гемодинамічна ефективність гідроксиетилкрохмалю-130/0,4 та гідроксиетилкрохмалю-200/0,5 була практично співставима [15].

При вивченні впливу різних типів колоїдних об'ємозамісних розчинів на змінену систему гемостазу підтверджено, що меншу модифікуючу дію на гемостаз має препарат на основі ГЕК 130/0,4 у порівнянні з ГЕК 200/0,5 [16].

Ксилітол - це п'ятиатомний спирт, який при внутрішньовенному введенні швидко включається в загальний метаболізм, 80% якого засвоюється в печінці і накопичується у вигляді глікогену. Це природний проміжний продукт вуглеводного обміну у людей, тому має низьку токсичність і добру переносимість. На відміну від фруктози та сорбітолу, ксилітол не спричинює зниження в печінці нуклеотидів (АТФ, АДФ, АМФ), а також безпечний для введення хворим, які не переносять фруктозу та сорбітол або мають дефіцит ферменту фруктозо-1,6-дифосфатази. Зважаючи на те, що ксилітол є хорошим джерелом енергії з незалежним від інсуліну метаболізмом, він діє антикетогенно і ліпотропно. Тому препарати, що містять ксилітол рекомендуються застосовувати як засіб для парентерального харчування хворих, особливо тих, які перенесли операції на шлунково-кишковому тракті. Максимальна швидкість утилізації ксилітолу складає 0,25 г/кг маси тіла/год [8, 17]. До складу препарату ксилітол включено в ізотонічній 5%-ій концентрації.

Винахід містить також залужнювальний засіб натрію лактат в 1,5% концентрації (140 ммоль/л), що у 4 рази перевищує його вміст у найбільш поширених ізоосмолярних розчинах (наприклад, Лактасолі та розчині Рінгера-лактату) [18]. 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 препараті Лактопротейн з сорбітолом (187 ммоль/л) [4], 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, 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 [7].

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-, 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, що здовжує тривалість гемодинамічної дії.

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 наступними прикладами.

Приклад 1. Виготовлення препарату на основі гідроксиетилкрохмалю-200/0,5 (ММ 200000 Дальтон, МЗ 0,5).

Приготування препарату проводять в ізолюваному, боксованому приміщенні. В мірник-

змішувач поміщають 2/3 води для ін'єкцій, розчиняють 50 г/л гідроксиетилкрохмалю-200/0,5, 50 г/л ксилітолу, 8,0 г/л натрію хлориду, 0,3 г/л калію хлориду, 0,2 г/л кальцію хлориду (в перерахунку на суху речовину), 0,1 г/л магнію хлориду (в перерахунку на суху речовину) та додають 15 г/л 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 1,2 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 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.

Приклад 2. Виготовлення препарату на основі гідроксиетилкрохмалю-130/0,4 (ММ 130000 Дальтон, МЗ 0,4)

Препарат одержують за схемою, як у прикладі 1, але замість гідроксиетилкрохмалю-200/0,5 використовують гідроксиетилкрохмаль-130/0,4.

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 підбір компонентів, їх кількісний вміст та технологія виготовлення препарату повністю виконують поставлене у винаході завдання.

В межах обраних компонентів та їх кількісного співвідношення винахід належить до групи багатоконпонентних поліфункціональних колоїдно-гіперосмолярних розчинів. Після введення у вену розчину, виготовленого на основі гідроксиетилкрохмалю 200/0,5, як і розчину на основі гідроксиетилкрохмалю 130/0,4, 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. За рахунок сполучення певних компонентів та їх кількісного співвідношення запропонований препарат має поліфункціональну дію, і може застосовуватися для „малооб'ємної інфузійної терапії”.

Протипоказаннями для застосування винаходу (як у випадку гідроксиетилкрохмалю 200/0,5, так і у випадку гідроксиетилкрохмалю 130/0,4) 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 проти показано вливання рідини (набряки, внутрішньо-черепні крововиливи, гіпертонічна хвороба III ст.).

За підсумками вивчення гострої токсичності встановлено, що запропонований винахід належить до класу відносно безпечних речовин при внутрішньоочеревинному введенні білим мишам та білим щурам.

Середня смертельна доза LD₅₀ при введенні мишам та білим щурам є більшою за 120 мл/кг маси тіла тварин.

Результати експериментального вивчення винаходу на кролях на хронічну токсичність (при внутрішньовенному введенні розчину на основі гідроксиетилкрохмалю 200/0,5 та розчину на основі гідроксиетилкрохмалю 130/0,4 в дозі 10 мл/кг маси тіла протягом 30 днів), підтвердили, що він не має кумулятивних властивостей. Введення кролям запропонованого препарату 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 введень препарату кролям, внутрішні органи піддослідних тварин зберігають звичайну будову без специфічних патологічних змін і гістологічно не відрізняються від органів контрольних тварин.

В експерименті на кролях на моделі токсичного гепатиту, викликаного підшкірними ін'єкціями чотирехлористого вуглецю, запропонований препарат в дозі 10 мл/кг маси тіла виявляє значні дезінтоксикаційні властивості.

Проведені досліді на щурах на моделі водного навантаження показали, що розчин на основі гідроксиетилкрохмалю 200/0,5 та розчин на основі гідроксиетилкрохмалю 130/0,4 не має негативного впливу на функціональний стан нирок.

Матеріали доклінічного вивчення препарату направлені у Державний фармакологічний центр Міністерства охорони здоров'я України для проведення клінічної апробації та реєстрації препарату в Україні.

Отже, заявлений комплексний колоїдно-гіперосмолярний інфузійний препарат повною мі-

рою виявляє свої фармакологічні властивості в межах обраних компонентів та їх кількісного співвідношення.

Джерела інформації.

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

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

3. Плазмозамінювальний розчин комплексної дії «Лактопротейн з сорбітолом»: Патент України № 32467, МКИ А61К 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.

4. 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.

5. Комплексний інфузійний препарат «Ксилат»: Патент України на винахід № 59450, МКИ А61К 31/047. / Кондрацький Б.О., Миндюк М.В., Новак В.Л. // Заявка № 2001010162; Заявл. 09.01.2001; Опубл. 15.09.2003, Бюл. № 9.

6. Комплексний інфузійний препарат «Реосорбілакт»: Патент України на винахід № 32466, МКИ А61К 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.

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

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

9. Комплексний інфузійний препарат «Лактоксил»: Патент України № 59449, МКИ А61К 31/047/ Кондрацький Б.О., Миндюк М.В., Винарчик М.Й., Новак В.Л. - Заявка № 2001010161; Заявл. 09.01.2001; Опубл. 15.09.2003, Бюл. № 9.

10. Cornelius Jungeheirnrich. Все ли крахмалы одинаковы? Фармакокинетика и фармакодинамика гидроксиэтилкрахмалов // Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine.- V. 9. - N 3. - September 2007. - Режим доступу: www.critical.ru/actual/infuz/gekfresenius.htm

11. Sommermeyer K., Cech F., Schmidt M., Weidler B. Klinisch verwendete Hydroxyethylstarke: physikalisch-chemische Charakterisierung // Krankenhauspharmazie, 1987. - 8. - 271-8.

12. Neff T., Fischler L., Mark M., Stocker R., Reinhard W. The influence of two different hydroxyethyl starch solutions (6% HES 130/0,4 and 200/0,5) on blood viscosity // Anesth. Analg. - 2005. - 100. - 1773-80.

13. Jacob M., Rehm M., Orth V. et al. Exakte Messung des Volumeneffektes von 6%iger Hydroxyethylstarke 130/0,4 (Voluven) während präoperativer akuter normovolämer Hamodilution // Anaesthesist. - 2003. - 52. - 896-904.

14. Gandhi SD. et al. Volume replacement therapy during major orthopedic surgery using Voluven® (hydroxyethyl starch 130/0.4) or Hetastarch. *Anesthesiology* 2007; 106:1120-7.

15. Kozek-Langenecker SA. et al. Hydroxyethyl starch 130/0.4 reduced blood loss in major surgery. *Intensive Care Medicine* 2006; 32 (suppl. 1): S217.

16. Буланов А.Ю. с соавт. Влияние различных типов коллоидных объемозамещающих растворов

на измененную систему гемостаза // *Анестезиология и реаниматология* 2004; "2. Материалы КИТТ. - 2006 г.

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

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