



(51) МПК

*A61K 33/10* (2006.01)*A61K 33/14* (2006.01)*A61K 33/40* (2006.01)*A61P 7/00* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2013146505/15, 17.10.2013

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
17.10.2013

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 17.10.2013

(45) Опубликовано: 10.01.2015 Бюл. № 1

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
поиске: RU 2360685 C1 10.07.2009. RU 2468776  
C2 10.12.2012. RU 2491054 C1 27.08.2013. US  
5906810 A1 25.05.1999

Адрес для переписки:

426054, г.Ижевск, ул. Металлистов, 33, кв. 9, (А/я  
1751) Уракову Александру Ливиевичу

(72) Автор(ы):

Ураков Александр Ливиевич (RU),  
Уракова Наталья Александровна (RU),  
Решетников Алексей Петрович (RU),  
Сойхер Михаил Григорьевич (RU),  
Сойхер Елизавета Михайловна (RU),  
Копылов Максим Валериевич (RU),  
Чернова Лейсан Вячеславовна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Ураков Александр Ливиевич (RU)

## (54) ГИПЕРОКСИГЕНИРОВАННОЕ СРЕДСТВО Е.М.СОЙХЕР ДЛЯ НАСЫЩЕНИЯ ВЕНОЗНОЙ КРОВИ КИСЛОРОДОМ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, в частности к фармации, фармакологии, реанимации, анестезиологии, скорой медицинской помощи и трансфузиологии, и может быть применено для лечения пациентов при геморрагическом шоке. А именно изобретение относится к гипероксигенированному средству для насыщения венозной крови кислородом,

которое представляет собой водный раствор, состоящий из 0,85% натрия хлорида, 0,10% натрия гидрокарбоната и 0,05-0,29% перекиси водорода. Изобретение обеспечивает повышение безопасности и эффективности за счет сатурации крови кислородом, стабильности осмотической активности, повышения щелочности и буферности.

RU 2 538 662 C1

RU 2 538 662 C1



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 538 662**<sup>(13)</sup> **C1**

(51) Int. Cl.

*A61K 33/10* (2006.01)

*A61K 33/14* (2006.01)

*A61K 33/40* (2006.01)

*A61P 7/00* (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2013146505/15, 17.10.2013**

(24) Effective date for property rights:  
**17.10.2013**

Priority:

(22) Date of filing: **17.10.2013**

(45) Date of publication: **10.01.2015** Bull. № 1

Mail address:

**426054, g.Izhevsk, ul. Metallistov, 33, kv. 9,(A/ja  
1751) Urakovu Aleksandru Livievichu**

(72) Inventor(s):

**Urakov Aleksandr Livievich (RU),  
Urakova Natal'ja Aleksandrovna (RU),  
Reshetnikov Aleksej Petrovich (RU),  
Sojkher Mikhail Grigor'evich (RU),  
Sojkher Elizaveta Mikhajlovna (RU),  
Kopylov Maksim Valerievich (RU),  
Chernova Lejsan Vjacheslavovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Urakov Aleksandr Livievich (RU)**

(54) **E. M. SOIKHER'S HYPEROXYGENATED AGENT FOR VENOUS OXYGEN SATURATION**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention can be applicable for treating patients suffering haemorrhagic shock. Namely, the invention refers to a hyperoxygenated agent for venous oxygen saturation, which represents an aqueous solution containing sodium chloride 0.85%, sodium

hydroxycarbonate 0.10% and hydrogen peroxide 0.05-0.29%.

EFFECT: higher safety and effectiveness by blood oxygen saturation, stable osmotic activity, higher alkalinity and buffer capacity.

**RU 2 538 662 C 1**

**RU 2 538 662 C 1**

Изобретение относится к медицине, в частности к фармации, фармакологии, реанимации, анестезиологии, скорой медицинской помощи и трансфузиологии, и может быть применено для лечения пациентов при геморрагическом шоке.

Известен водный раствор перекиси водорода и натрия гидрокарбоната в соотношении  
5 компонентов, масс. %:

Перекись водорода	0,3-0,5
Натрия гидрокарбонат	1,7-2,3
Вода для инъекции	Остальное

10 (RU 2468776).

Недостатком средства является низкая безопасность и эффективность. Дело в том, что средство чрезмерно бурно вспенивает кровь при инъекции в нее. Происходит это из-за активного внутритканевого образования пузырьков газа кислорода, происходящего под влиянием каталазной реакции из перекиси водорода, находящейся  
15 в повышенной концентрации. Чрезмерно активное и быстрое вспенивание венозной крови повышает в ней внутритканевое давление и чрезмерно значительно увеличивает ее объем, поэтому кровавая пена безудержно перемещается во всех возможных направлениях, заполняет собой все возможные полости, угрожает эмболией, нарушением стерильности, правил асептики, инфицированием, кровоподтеками и повреждением  
20 устройства для введения инфузионных растворов. Кроме этого, средство не обеспечивает стабильность осмотического давления в пределах физиологической нормы для плазмы крови из-за широкого диапазона концентрации ингредиентов, что приводит к повреждению эритроцитов вследствие их набухания (при низких значениях концентрации ингредиентов и гипотоничности). К тому же, средство обладает чрезмерно высокой  
25 щелочностью и буферностью из-за повышенной концентрации гидрокарбоната натрия, что угрожает алкалозом и повреждением липидов плазмы и мембран клеток крови и эпителия вен вследствие их активного омыления.

Известна инъекционная лекарственная форма, содержащая, в каждой ампуле, %:

30	Гидрохлорид N-адамант-2-ил-гексаметиленмина	0,25-5,00
	Вода для инъекции или физиологический раствор (раствор натрия хлорида 0,9% в воде для инъекций)	Остальное

либо, в каждом флаконе, %:

35	Гидрохлорид N-адамант-2-ил-гексаметиленмина	0,005-0,150
	Натрия хлорид	0,9
	Вода для инъекции	Остальное

Кроме этого, ампулы и находящийся в них водный раствор дополнительно содержат избыточную концентрацию азота без учета его концентрации (RU заявка на изобретение №2011124339).

40 Недостатком средства является низкая безопасность и эффективность. Дело в том, что при внутривенном введении средство снижает уровень кислорода в венозной крови из-за отсутствия кислорода в самом средстве, из-за разведения венозной крови этим средством и из-за обогащения ее азотом, угнетает активность белых и красных клеток крови из-за вызываемой этим средством инъекционной гипоксии и сморщивания клеток  
45 крови вследствие увеличения осмотической активности плазмы из-за гиперосмотической активности раствора, повреждает клетки крови и эпителия венозной стенки из-за образования пузырьков газа азота, снижает активность клеточного иммунитета и защитную реакцию крови из-за угнетения лимфоцитов и лейкоцитов, усугубляет метаболический ацидоз из-за дополнительного введения в кровь азота и повышения

его концентрации в плазме, не препятствует закислению плазмы из-за отсутствия достаточной щелочности и буферной активности средства, чем способствует усилению гипоксического повреждения клеток крови и эпителия венозной стенки.

Известен стабильный фармацевтический состав для инъекций, содержащий водный раствор 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината и углекислоты, получаемый смешиванием при следующем соотношении компонентов (мас.%):

2-Этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат	1-10
Углекислота	0,01-0,5
Вода для инъекций	до 100

(RU 2491054).

Недостатком средства является низкая безопасность и эффективность. Дело в том, что при внутривенном введении средство снижает уровень кислорода в венозной крови из-за отсутствия кислорода в самом средстве, из-за разведения венозной крови этим средством и из-за обогащения ее углекислотой. Кроме этого, средство угнетает активность белых и красных клеток крови из-за вызываемой этим средством инъекционной гипоксии, а также из-за нарушения водно-солевого обмена в эритроцитах, приводящего к их гемолизу, либо к сморщиванию из-за непредсказуемого уменьшения, либо увеличения осмотической активности плазмы. Дело в том, что средство имеет чрезмерно широкий диапазон концентрации ингредиентов, обладающих осмотической активностью, поэтому оно может быть как гипотоническим, так и гипертоническим. К тому же, средство повреждает клетки эпителия венозной стенки, лейкоциты и лимфоциты из-за своей гипоосмотической либо гиперосмотической активности, гипоксической активности и образования пузырьков углекислого газа. Угнетение лимфоцитов и лейкоцитов снижает активность клеточного иммунитета и защитной реакции крови. Помимо этого, средство усугубляет метаболический ацидоз из-за дополнительного введения в кровь углекислоты и повышения концентрации в ней углекислого газа, не препятствует закислению плазмы из-за отсутствия достаточной щелочности и буферной активности средства.

Задача изобретения - расширение сферы применения, повышение безопасности и эффективности за счет сатурации крови кислородом, стабильности осмотической активности, повышения щелочности и буферности.

Поставленная цель достигается за счет гипероксигенированного средства, обеспечивающего оксигенирование гемоглобина эритроцитов венозной крови, уменьшение кислотности, предотвращение метаболического ацидоза и исключение гипоксического, осмотического и аэрогидродинамического повреждения клеток крови и эпителия венозной стенки.

Сущность предложенного гипероксигенированного средства для насыщения венозной крови кислородом, представляющего собой водный раствор солей натрия хлорида, натрия гидрокарбоната и перекиси водорода, заключается в том, что их используют при следующем соотношении компонентов, мас. %:

Натрия хлорид	0,85
Натрия гидрокарбонат	0,10
Перекись водорода	0,05-0,29
Вода для инъекций	Остальное

Дело в том, что водный раствор, состоящий из 0,85% натрия хлорида, 0,10% гидрокарбоната натрия и 0,05-0,29% перекиси водорода, представляет собой жидкую оксигенирующую среду с физиологической осмотической, щелочной и буферной

активностью. Предложенный состав ингредиентов и соотношение их концентрации в водном растворе являются оптимальными для придания ему способности кислородного аккумулятора при наличии щелочной, буферной и осмотической активности без физико-химической агрессивности и токсичности для клеток крови и эпителия вен.

5 При этом катионы натрия и предложенное их суммарное количество в растворе обеспечивают физиологическую безопасность, поскольку внеклеточные катионы натрия моделируют потенциал покоя для клеток крови и эпителия венозной стенки нашего организма, а гидрокарбонат натрия в предложенной концентрации создает собой аналог физиологического «гидрокарбонатного» буфера, являющегося основным буфером

10 плазмы крови и внеклеточной жидкости человека.

Соль натрия хлорида - лидер среди солей по осмотической активности, поэтому она введена в состав раствора в концентрации 0,85% и обеспечивает в нем базовую субизотоничность раствора в пределах 250-260 мОсмоль/л воды. При этом осмотическая активность гидрокарбоната натрия дополняет базовую субизотоничность раствора

15 натрия хлорида на 30-40 мОсмоль/л воды. В связи с этим раствор лекарственного средства имеет суммарную осмотическую активность в пределах 280-300 мОсмоль/л воды, то есть обладает нормальной осмотической активностью, присущей плазме нормальной крови здорового взрослого человека.

Наличие в предложенном водном растворе перекиси водорода в концентрации 0,05-

20 0,29% обеспечивает эффективность и безопасность оксигенации гемоглобина эритроцитов венозной крови. Дело в том, что повышение концентрации перекиси водорода выше 0,29% повышает агрессивность раствора выше допустимых значений, поскольку в растворе с натрием гидрокарбонатом в диапазоне температур +20 - +37°C такой раствор приобретает чрезмерную «взрывную» активность, способную вспенить

25 кровь и вытолкнуть кровавую пену далеко за пределы области взаимодействия. В этом случае появляется опасность аэрогидродинамического удара, эмболии вены, внутрисосудистого катетера и разрушения устройства для инфузионного введения плазмозамещающих жидкостей и крови. С другой стороны, понижение концентрации перекиси водорода ниже 0,05% лишает раствор необходимой интенсивности образования

30 оксигемоглобина в эритроцитах венозной крови при температуре крови +4 - +6°C (при рекомендуемой температуре хранения консервированной донорской крови) и выше указанного диапазона вплоть до +26°C (до верхней границы допустимой комнатной температуры в отделениях анестезиологии и реанимации). Дело в том, что холодная кровь имеет высокую вязкость, а гипотермия понижает скорость каталазной реакции

35 по закону Аррениуса, поэтому интенсивность образования оксигемоглобина в эритроцитах холодной венозной крови снижается не менее чем в 2 раза при понижении температуры на каждые 10°C.

Указанный температурный режим консервированной донорской венозной крови весьма вероятен в ситуациях, когда неожиданно возникает необходимость оказания

40 экстренной медицинской помощи бойцам, раненым при геморрагическом шоке на поле боя (в военно-полевых условиях), гражданским лицам, пострадавшим на улицах населенных пунктов в зимнее время года в условиях отсутствия электричества при массовых поражениях вследствие техногенных катастроф.

Гипероксигенированное средство, предназначенное для сатурации венозной крови

45 кислородом, может быть влито в кровь снизу в емкость (полиэтиленовый пакет), заполненную консервированной кровью. Вливание средства в венозную кровь обеспечивает быстрое образование оксигемоглобина в эритроцитах за счет выделения молекулярного кислорода на границе сред под действием каталазы крови в условиях

оптимальной щелочности и осмотической активности при одновременном всплытии образующихся пузырьков газа кислорода в крови под силой гравитации. Перемещение пузырьков газа кислорода кверху сквозь всю толщу крови происходит, с одной стороны, за счет силы тяжести, поскольку приведенный удельный вес пузырьков кислорода ниже удельного веса крови, а с другой стороны, за счет процесса физико-химического и аэрогидродинамического разжижения плазмы крови, происходящего за счет омыления крови щелочным средством и за счет внутритканевого «кипения» раствора при диффузии раствора, содержащего перекись водорода, в толщу крови. За счет непрерывного газообразования и флотации обеспечивается диспергирование разжиженной массы крови. Причем образование молекулярного кислорода из перекиси водорода определяется активностью каталаз, которые содержатся в значительном количестве именно в крови. Поэтому газообразование происходит в слое межфазного взаимодействия двух сред: раствора и крови. Молекулярный кислород в этих условиях рационально используется для оксигенирования гемоглобина эритроцитов, поскольку раствор обеспечивает внутритканевое «кипение», происходящее за счет каталазной реакции. Кроме этого, кислород рационально используется также для флотации и перемешивания крови, что обеспечивает равномерное оксигенирование гемоглобина всех эритроцитов во всей толще крови.

Образующийся в незначительных количествах свободный газ кислорода перемещается и скапливается в верхнем слое донорской крови, поэтому при введении крови в вену пострадавшему не попадает в систему для переливания крови. Случайное (ошибочное) нарушение инструкции по переливанию крови, способное привести к попаданию единичных пузырьков газа кислорода в трубку системы, используемой для переливания крови, не угрожает здоровью и жизни пострадавшего, поскольку система для переливания крови снабжена специальной сеточкой, улавливающей, задерживающей газы, чем исключает эмболию вен.

Следовательно, данное средство расширяет диапазон применения, создает оптимальные условия для быстрого, безопасного и эффективного насыщения венозной донорской крови кислородом, превращая темно-вишневую кровь с эритроцитами, лишенными оксигемоглобина, в алую кровь с эритроцитами, обогащенными оксигемоглобином; улучшает качество и повышает терапевтическую ценность переливаемой донорской крови, снижает вероятность и степень морфофункциональных повреждений клеток крови, развития иммунодепрессии, поэтому повышает эффективность лечения пациентов при геморрагическом шоке.

Нами в модельных условиях был воспроизведен процесс насыщения венозной крови кислородом с помощью предложенного гипeroxигенированного средства. Моделями служили 7 прозрачных полиэтиленовых пакетов объемом по 100 мл с двумя нижними отверстиями каждый. В каждый из пакетов было введено по 40 мл венозной донорской крови, взятой из стандартного пакета с консервированной донорской кровью. С помощью штативов, установленных на лабораторном столе, пакеты были подвешены вертикально в положении отверстиями вниз и с вставленными в них инъекционными иглами, одна из которых была соединена с устройством для переливания крови, другая - со шприцем, заполненным одним из выбранных растворов при комнатной температуре. Затем в каждую емкость из шприца было введено по 5 мл раствора.

В первый пакет был введен водный раствор, содержащий 0,3% перекиси водорода и 1,7% натрия гидрокарбоната, во второй пакет был введен водный раствор, содержащий 10% 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината и 0,5% углекислоты, в третий пакет был введен водный раствор 0,25% гидрохлорида N-адамант-2-ил-гексаметиленмина и азота

до создания избыточного давления 0,2 атм. при +8°C, в четвертый пакет был введен водный раствор 0,85% натрия хлорида, 0,10% натрия гидрокарбоната и 0,3% перекиси водорода, в пятый пакет был введен водный раствор 0,85% натрия хлорида, 0,10% натрия гидрокарбоната и 0,29% перекиси водорода, в шестой пакет был введен водный раствор 0,85% натрия хлорида, 0,10% натрия гидрокарбоната и 0,05% перекиси водорода, в седьмой пакет был введен водный раствор 0,85% натрия хлорида, 0,10% натрия гидрокарбоната и 0,04% перекиси водорода.

После этого сквозь прозрачные стенки пакетов наблюдали за их содержимым. При этом установлено следующее.

В первом пакете после введения раствора кровь тут же бурно вспенилась, изменила свой цвет с темно-вишневого на алый, и алая кровавая пена тут же увеличила внутренний объем содержимого пакета практически в 2 раза. Образовавшиеся пузырьки сохранялись в алой кровавой пене 16 минут, после чего порция крови приобрела вид жидкости, лишенной пузырьков газа и сохраняла алый цвет на протяжении 60 минут наблюдения.

Во втором пакете после введения раствора он через 1 минуту всплыл над порцией крови и разместился над ней. При этом кровь не изменила своего цвета и на протяжении 60 минут наблюдения имела темно-вишневый цвет.

В третьем пакете через 5 секунд после введения в него раствора произошло газообразование, при котором значительная часть крови вспенилась, образовавшая пена увеличила внутренний объем полости пакета практически в 1,3 раза, разместилась над жидкой частью крови, но в последующие 8 минут значительная часть вспененной крови лопнула. В последующем процесс газообразования происходил еще 10 минут. При этом незначительное количество пены образовывалось только над массой осевшей крови, не изменяя ее цвета. На протяжении 60 минут наблюдения кровь сохраняла темно-вишневый цвет.

В четвертом пакете с первых секунд после введения в него раствора началось внутритканевое газообразование и формирование кровавой алой пены. При этом содержимое пакета разделилось на две фракции: на жидкую кровь, оставшуюся внизу, и кровавую пену, оказавшуюся сверху. При этом пакет разбух из-за того, что объем содержимого увеличился за счет газа и пены. Через 10 минут после введения процесс газообразования и пенообразования прекратился. Затем еще через 3 минуты почти вся кровавая пена разрушилась, кровь заняла собой нижнюю часть пакета и на протяжении 60 минут наблюдения оставалась алого цвета.

В пятом пакете через 5 секунд после введения в него раствора началось умеренное внутритканевое газообразование, под влиянием которого через 15 секунд темно-вишневый цвет крови сменился на алый цвет. Пузырьки газа имели мелкие размеры, постепенно перемещались кверху, размещались в верхнем слое крови и через несколько секунд лопались без образования существенной массы пены. Кровь сохраняла указанный алый цвет на протяжении последующих 60 минут наблюдения. Параллельно с этим через 3 минуты после инъекции раствора в кровь было произведено выливание крови из пакета через вторую инъекционную иглу с помощью устройства для переливания крови. В результате выливания крови на чашку Петри обнаружено, что при этом удалось вылить из пакета практически всю кровь, которая сохраняла алый цвет. Причем кровь вытекала из устройства наружу без пузырьков газа.

В шестом пакете через 10 секунд после введения в него раствора началось слабое и очень плохо видимое внутритканевое газообразование, под влиянием которого через 1 минуту кровь сменила темно-вишневый цвет на алый цвет. При этом пена не образовывалась. Появлялись лишь единичные пузырьки газа, которые очень медленно

всплывали вверх и через несколько секунд лопались над кровью. Показано, что кровь сохраняла алый цвет на протяжении последующих 60 минут наблюдения.

В седьмом пакете не было обнаружено внутритканевое газообразование. Введенный раствор медленно перемещался кверху в порции крови, всплыл над ней и затем находился на поверхности крови. Разделение сред и указанное верхнее положение введенного раствора сохранялось без существенных изменений на протяжении 15 минут. При этом цвет основной массы крови оставался темно-вишневым, но происходило изменение цвета раствора и крови в тех частях их, которые контактировали друг с другом. Нижние слои раствора приобретали красный цвет из-за медленного и слабого смешивания их с кровью, а верхний слой крови толщиной около 1,5 см через 15 минут потерял темно-вишневый цвет и приобрел алый цвет. В последующие 60 минут наблюдения состояние взаимодействующих масс изменилось незначительно.

Следовательно, гипероксигенированное средство для насыщения венозной крови кислородом, представляющее собой водный раствор 0,85% натрия хлорида, 0,1% натрия гидрокарбоната и 0,05-0,29% перекиси водорода, повышает эффективность и безопасность внутри емкостного (внутри пакетного) обогащения венозной крови кислородом вплоть до приобретения ею алого цвета, характерного для артериальной крови, за счет сохранения физиологической осмотичности, щелочности и буферности, исключения гипоксического, физико-химического и аэрогидродинамического повреждения клеток крови. Кроме этого, заявленное средство расширяет сферу применения, поскольку обеспечивает эффективное и безопасное насыщение донорской венозной крови кислородом внутри пакета (емкости, в которой хранится кровь).

Изобретение обеспечивает расширение сферы применения, повышение эффективности и безопасности за счет уменьшения физико-химической и аэрогидродинамической локальной агрессивности средства при наличии у него оптимальной способности обогащения кислородом эритроцитов венозной крови.

#### Формула изобретения

Гипероксигенированное средство для насыщения венозной крови кислородом, представляющее собой водный раствор натрия хлорида, натрия гидрокарбоната и перекиси водорода, отличающийся тем, что их используют при следующем соотношении компонентов, мас. %:

	Натрия хлорид	0,85
	Натрия гидрокарбонат	0,10
	Перекись водорода	0,05-0,29
	Вода для инъекций	Остальное