

Даний винахід належить до рідкого препарату, що містить ліпофільний інертний газ у фармакологічно ефективній концентрації

Ліпофільні інертні гази являють собою інертні гази, розчинні певною мірою в жирах. До них зараховують, наприклад, гази, у яких коефіцієнт розподілу олія/газ становить більше ніж приблизно 0,05 (криптон 0,5; аргон 0,15; ксенон 1,9). Як правило, для вимірювання зазначеного коефіцієнта застосовують таку олію, як *n*-октанол або маслинова олія. Альтернативно цьому ліпофільність інертних газів може бути визначена за допомогою так званого коефіцієнта розчинення Оствальда (порівн. Gerald L. Pollack і ін., J. Chem. Phys. 90 (11), 1989, "Solubility of xenon in 45 organic solvents including cycloalkanes, acids and alkanals: experiment and theory"). Коефіцієнт розчинення Оствальда являє собою відношення концентрації розчинених молекул газу в рідкому розчиннику до їхньої концентрації в газовій фазі в стані рівноваги. Так, коефіцієнт розчинення Оствальда при 25°C для ксенону в *n*-гексані становить приблизно 4,8. Таким чином, у контексті даного опису поняття ліпофільний газ належить до газів або суміші газів (у стандартних умовах), коефіцієнт розчинення Оствальда в *n*-гексані при 25°C яких більше ніж приблизно 0,2.

У контексті даного опису поняття фармакологічно або фармацевтично ефективна концентрація позначає концентрацію в рідкому препараті, що виконує в організмі пацієнта седативну, анестезувальну, болезаспокійливу, протизапальну або міорелаксантну дію.

Уважають, що ксенон серед іншого можна розглядати як інгаляційний анестетик, оскільки цьому інертному газові властива анестезувальна й болезаспокійлива дія. Оскільки ксенон є дуже дорогим, його застосування як анестетика потребує великих витрат, і лікування з використанням цього газу також дуже дороге з технічного погляду, внаслідок чого анестезія за допомогою ксенону не дуже поширена. Однак у зв'язку з явними перевагами ксенону перед іншими газоподібними анестетиками робляться спроби полегшити великомасштабне застосування ксенону або шляхом простішого і дешевшого способу одержання цього газу, або шляхом відновлення його з видихуваного повітря.

Ксенон являє собою одноатомний інертний газ без кольору, запаху і смаку з порядковим номером 54. Ксенон має в'ятеро вищу густину, ніж повітря. Ксенон, що трапляється в природних умовах, також містить ізотопи, наприклад, ізотопи 124, 126, 128, 129, 130, 131, 132, 134 і 136. Також добре відомі штучні ізотопи, наприклад, ксенон 114, ксенон 133 і ксенон 142. Період напіврозпаду цих ізотопів становить від 1,2 с. до приблизно 40 днів. У даному винаході не розглядають такі недовговічні радіоактивні ізотопи ксенону.

Коли ксенон застосовують як інгаляційний анестетик, то, з одного боку, для досягнення анестезувальної дії потрібні дуже великі кількості цього газу, а, з іншого боку, його інспіраторну концентрацію варто обмежувати 70% або максимум 79%, щоб пацієнти, вдихаючи, з повітрям одержували принаймні 21% кисню. Це забезпечує певний ступінь анестезії й аналгезії (знеболювання), хоча цього не досить для того, щоб забезпечити адекватну загальну анестезію пацієнта. Отже, ксенон слід доповнити інгаляційними анестетиками, седативними препаратами або внутрішньовенними анестетиками і болезаспокійливими засобами. У випадку внутрішньоочеревинного або інтраторакального втручання його потрібно доповнити ще й міорелаксантами.

У даній сфері немає відомостей навіть про спробу використовувати рідкий препарат, що містить інертні ліпофільні гази, як ін'єкційованого анестетика. Також відсутні відомості про застосування таких препаратів для інших медичних цілей, наприклад, для аналгезії або для седативної дії.

У DE-A-3940389 описано терапевтичний агент, що містить газ у концентрації, яка перевищує природний рівень насичення газом. Серед цих газів відзначено атмосферний кисень, озон та інертний газ. У цій публікації докладно описано, що терапевтичний агент призначений для екстреної медичної допомоги й лікування шоку і насамперед при введенні цього агента пацієнтові шляхом інфузії як кровозамінника або засобу, призначеного для транспортування кисню. Зокрема, як агент заявлений ізотонічний фізіологічний розчин, що містить до 40 мг/л кисню. У цій публікації немає інформації про можливу активність інертних газів або про сферу застосування агентів, що містять інертний газ.

У DE-A-1667926 описано розчин фармакологічно прийнятної солі, що містить радіоактивний газ. Даний винахід не належить до радіоактивних газів.

У DE-C-4100782 описано водні озонувмісні препарати, які можна вводити пацієнтові у формі розчинів для інфузії, причому в цій публікації підкреслюється, що озонві властива певна альгіцидна, бактерицидна, фунгіцидна, спороцидна і віруцидна дія. У ній також зазначено, що озон протягом часток секунди заходить у взаємодію з ненасиченими жирними кислотами в крові. Оскільки озон швидко розпадається, розчини для інфузії рекомендують готувати безпосередньо перед застосуванням.

У даній сфері, крім інгаляційних анестетиків, відомі ін'єкційовані анестетики. Такі анестетики застосовують або індивідуально (при загальній внутрішньовенній анестезії (ЗВВА)), або разом із газоподібними анестетиками. Хоч одна з характерних особливостей сучасних внутрішньовенних анестетиків - їхня негайна дія, вони часто несприятливо впливають на пацієнта. Потрібно підкреслити, що вони мають лише слабку болезаспокійливу дію (аналгетичну дію) і їх важко контролювати. Тому їхня перевага, що полягає в психологічному захисті пацієнта за допомогою вступного наркозу, зумовленою тим, що пацієнт миттєво несприятливо не реагує і при цьому не потрібно застосовувати наркозної маски на обличчя і немає стадії збудження, зводиться нанівець несприятливим впливом, пов'язаним із підвищеним ризиком анестезії. Це ризик головним чином пов'язаний із тим, що після ін'єкції анестетика анестезіолог уже не може надалі ефективно впливати на процес анестезії, і тому цей процес визначається тільки реакціями, що відбуваються в організмі, - розподілом, ферментативним розкладанням та інактивацією, а також виведенням через печінку і/або нирки. Іншими вадами сучасних ін'єкційованих анестетиків є важко контролювані побічні дії (наприклад, падіння кров'яного тиску, брадикардія, ригідність, алергічна реакція), і в деяких випадках серйозні протипоказання. Як відомо, внутрішньовенні анестетики часто вводять разом із болезаспокійливими засобами і міорелаксантами,

причому останні додатково значною мірою модифікують фармакокінетичні властивості, зокрема час напівжиття препарату. У цілому, це ще більш утруднює контроль за процесом.

Анестезія полягає у знепритомленні, аналгезії і міорелаксації. Однак не існує жодної активної як анестетик речовини, призначеної для внутрішньовенного введення, що поєднала б у собі ці три компоненти анестезії і мало потрібну ефективність та безпеку. Ця проблема вирішується за рахунок використання різноманітних комбінацій діючих речовин. Відомі в даний час діючі речовини мають загальні несприятливі характеристики з погляду фармакодинамічних і фармакокінетичних властивостей. Зокрема, вони мають виразні побічні дії, що можуть бути не тільки небажаними, але й навіть небезпечними при анестезії. Наприклад, до них належать виразні впливи на серце і кровоносні судини і на механізми контролю серцево-судинної системи.

У US 4622219 описано місцевий анестетик, який можна вводити внутрішньовенно. Цей ін'єкційований місцевий анестетик містить мікрокраплі, що складаються в основному з анестетиків, що випаровуються, наприклад, метоксифлурану. Однак цей розчин для інфузії діє виключно як місцевий анестетик. Не описано і не розглянуто його застосування для анестезії в цілому або для анестезії пацієнта. У цьому зв'язку слід зазначити, що метоксифлуран приблизно в 440 разів активніший у порівнянні з газоподібними інгаляційними анестетиками типу ксенону (активність виражають у формі мінімальної концентрації анестетика (МКА) в альвеолах при 1атм; значення МКА в про. % становлять для ксенону 71, для метоксифлурану 0,16).

Таким чином, існує потреба у високо активних внутрішньовенних анестетиках, що не мають зазначених вад.

Отже, об'єктом даного винаходу є рідкий препарат, що може застосовуватися для вступного наркозу, для надання седативної дії, аналгезії (знеболювання) і/або для міорелаксації.

Іншим об'єктом даного винаходу є рідкий препарат для протизапальної терапії.

Ще один об'єкт даного винаходу - агент для інфузії, призначений для вступного наркозу і для періоду підтримання наркозу, позбавлений усіх або частини вад зазначених вище аналогів.

Ще одним об'єктом винаходу є засоби лікування, при яких препарат можна вводити парентерально для вступного наркозу, для надання седативної дії, аналгезії і/або для міорелаксації. Таким чином, загальний об'єкт даного винаходу - нові способи вступного наркозу, надання седативної дії, аналгезії і/або міорелаксації і протизапальної терапії.

У цілому винахід належить до рідких препаратів, що містить ліпофільний інертний газ у розчиненій або в диспергованій формі.

Зокрема, у даному винаході запропоноване застосування газів, таких, як ксенон і/або криптон, індивідуально або у формі сумішей.

Як докладніше описано нижче, препарати за даним винаходом несподівано мають системну дію на центральну нервову систему.

На відміну від того, що при використанні інертних газів як інгаляційних анестетиків існують фізіологічні обмеження, як це відомо для ксенону, що анестезують можливості при внутрішньовенному введенні ліпофільного інертного газу, наприклад, ксенону, цілком інші. Вони мають раніше не відомі переваги, зокрема гарантують безпеку для пацієнта. Навіть препаратам, що містять дуже малі кількості ксенону, властива виразна анестезувальна і безбеспокойлива дія. Це цілком несподівано. Крім того, було встановлено, що ксенон не робить побічної дії на серцеву мускулатуру. Ксенон також не робить дії на провідну систему серця. Таким чином, інертний газ зовсім не чинить негативного впливу на серцевий ритм або на скоротність міокарду. Препарат за винаходом дає змогу досягти як повної анестезії, так і аналгезії пацієнта, що робить зайвим додаткове залучення інших внутрішньовенних седативних препаратів, анестетиків або безбеспокойливих засобів. Також можливе використання доз, що дозволяють призвести до центральної міорелаксації, що також робить зайвим використання міорелаксантів. Таким чином, уже при вступному наркозі пацієнт може піддаватися анестезії, аналгезії і міорелаксації за допомогою внутрішньовенної анестезії одним препаратом ліпофільного інертного газу, внаслідок чого інтубацію можна здійснити без проблем. Крім того, описано ряд проблем, пов'язаних із застосуванням ксенону як інгаляційного анестетика щодо пацієнтів, що слабкують на легеневі захворювання типу астми й ін. Даний винахід також дозволяє вирішити і ці проблеми, що стосуються таких пацієнтів.

Було встановлено, що введення препарату за винаходом дозволяє зменшити дозу і спричиняє швидше настання і припинення анестезувальної дії в порівнянні з застосуванням ксенону як інгаляційного анестетика. Імовірно, рідкий препарат за даним винаходом змінює розподіл ксенону і можливо вбирання ксенону внутрішніми органами та його розподіл у тканинах. Одне з можливих пояснень полягає в тому, що при введенні рідких препаратів (тобто емульсій) ксенон міститься всередині судин, при цьому зменшується об'єм, у якому він розподілений. Інше пояснення ефекту застосування ксенону у формі рідкого препарату може полягати в тому, що бульбашки емульсії рідкого препарату за даним винаходом можуть зменшувати швидкість першої стадії виділення через легені, збільшувати його проходження через легені після внутрішньовенного введення, або ефект може залежати від впливу обох цих чинників.

Винахід також відкриває нові можливості для розширення спектра дії внутрішньовенного лікарського засобу, наприклад, якщо пацієнтові додатково необхідний седативний препарат. До них належать серед іншого різноманітні форми ниркової замісної терапії, такі, як гемодіаліз, гемодіфільтрація або гемодіаліз, екстракорпоральна мембранна оксигенація або екстракорпоральне видалення CO<sub>2</sub> і застосування апарата штучного кровообігу. У таких випадках ксенон можна вводити пацієнтові як складову частину цієї терапії. При цьому препарат за винаходом може вводитися шляхом інфузії і/або кров можна збагачувати ксеноном.

У винаході запропоновано рідкі препарати, що завдяки певній ліпофільності можуть легко

розчиняти жиророзчинний газ типу вищезазначених ксенону або криптону.

Кровозамінники, особливо емульсії на основі повністю фторованого вуглеводню (наприклад, Perflubron), можуть розглядатися як приклади таких рідин.

Повністю фторовані вуглеводні можна вводити серед іншого внутрішньолегеново, тому, коли вони насичені ксеноном, їх також можна використовувати, з одного боку, для лікування гострого враження легені, а, з іншого боку, для вступного наркозу, надання заспокійливої дії і/або аналгезії на основі фармакологічної дії ксенону. Внутрішньолегенове введення повністю фторованого вуглеводню разом із ксеноном для часткової рідкої вентиляції легенів і додатково для анестезії або також для полегшення болю є новим підходом до лікування серйозних респіраторних кризів. Це дає змогу повторно відкрити ателектатичні ділянки легені, для яких характерне спадання стінок, готуючи тим самим ці ділянки легені до відновлення газообміну, причому такого ефекту не можна досягти за допомогою звичайної терапії.

Повністю фторовані вуглеводні також можуть уводитися внутрішньовенно, тому препарат за винаходом на основі повністю фторованого вуглеводню може застосовуватися для внутрішньовенної анестезії за допомогою ксенону. Однак повністю фторовані вуглеводні також мають здатність поглинати кисень, що дає змогу вводити внутрішньовенно повністю фторовані вуглеводні, що водночас насичені киснем. У результаті цього видається можливим не тільки здійснювати вступний наркоз, але й одночасно здійснювати вступний наркоз і поставляти (додатковий) кисень. Таким чином, складні інтубації можуть проводитися з недоступним раніше ступенем безпеки для пацієнта, наприклад, без загрози гіпоксії.

Загалом відомо, що багато газів мають високу розчинність у повністю фторованих вуглеводнях. Емульсія на основі повністю фторованого вуглеводню за винаходом містить, наприклад, до 90% (мас./об.) перфлуброну ( $C_8F_{17}$ ). Додатково потрібні емульгатори, наприклад, фосфоліпіди з жовтка курячого яйця. Такі емульсії, що їх можна наситити ксеноном згідно з винаходом, описано, наприклад, у J.A. Wahr і ін. у *Anesth. Analg.* 1996, 82, 103-107.

Придатні емульсії фторованих вуглеводнів переважно містять від 20%мас./об. до 125%мас./об. високо фторованої вуглеводневої сполуки, наприклад, поліфторованих бісалькїлетенів, циклічних фторованих вуглеводневих сполук типу фтордекаліну або повністю фторованого декаліну, фторованого адамантану, або повністю фторованих амінів типу фторованого трипропіламіну і фторованого трибутиламіну. Також можливе застосування монобромованих повністю фторованих вуглеводнів, наприклад, 1-бромгептадекафтороктану ( $C_8F_{17}Br$ ), 1-бромпентадекафторгептану ( $C_7F_{15}Br$ ) і 1-бромтридекафторгексану ( $C_6F_{13}Br$ ). Також можна використовувати інші сполуки, зокрема й перфторалкіловані ефіри або прості поліефіри, наприклад,  $(CF_3)_2CFO(CF_2CF_2)_2OCF(CF_3)_2$ ,  $(CF_3)_2CFO(CF_2CF_2)_3OCF(CF_3)$ ,  $(CF_3)_2CFO(CF_2CF_2)_2F$ ,  $(CF_3)_2CFO(CF_2CF_2)_3F$  і  $(C_6F_{13})_2O$ .

Також можна використовувати хлоровані похідні вищевказаних повністю фторованих вуглеводнів.

Вищезазначений препарат на основі повністю фторованого вуглеводню має високу поглинальну здатність. За допомогою простих методів можна досягти такого рівня насичення ксеноном, що становить, наприклад, від 1 до 10мл/мл (приблизно при 20°C за нормальних умов). Наприклад, ці препарати можуть насичуватися інертним газом просто під час пропускання крізь них газу. Об'єм газу, що його повинен містити рідкий препарат за даним винаходом, можна виміряти простими методами, відомими фахівцям в даній галузі, такими, як гравіметричні виміри чи інші аналітичні методи, або, наприклад, за допомогою контрольних вимірів із використанням природного радіоактивного ксенону (тобто ксенону 133), згідно з методом, описаним у Gerald L. Pollack (див вище).

Винахід також належить до емульсій (масляних), що містять ліпофільний інертний газ, розчинений або диспергований у ліпідній фазі.

Встановлено, що ксенон можна додавати до емульсії (масляної) у відповідних кількостях. Так, навіть за допомогою простих методів ксенон можна розчиняти або диспергувати в концентраціях від 0,2 до 10мл більше на 1 мл емульсії (концентрації дано для стандартних умов, тобто для 20°C і нормального атмосферного тиску). Концентрація ксенону залежить від великої кількості чинників, особливо від концентрації жиру або ліпофільної сполуки. Як правило, препарати за винаходом слід "завантажити" ксеноном до стану насичення. Однак також можлива присутність дуже малих концентрацій за умови, наприклад, що під час їхнього використання при внутрішньовенному введенні ще може спостерігатися фармакологічна активність. У випадку 10%-ної масляної емульсії можна легко одержати концентрацію ксенону від 0,3 до 2мл ксенону на мл емульсії. Очевидно, що також можна досягти і більш високих концентрацій, наприклад, 3, 4, 5, 6 або 7мл ксенону на мл емульсії. Ці масляні емульсії достатньо стабільні принаймні в газонепроникних контейнерах, оскільки ксенон не може виділятися у формі газу протягом стандартного періоду збереження. Несподівано було встановлено, що ці емульсії можуть насичуватися високими концентраціями ксенону за підвищеного тиску, причому ці емульсії й досі лишаються достатньо стабільними.

Розчинність інертного газу в емульсіях можна збільшити за допомогою так званих підсилювачів розчинності, таких, як дрібніші ліпофільні сполуки, що можуть мати фармацевтичну дію або можуть не володіти нею (із молекулярною масою від приблизно 30 до приблизно 1000, із коефіцієнтом розподілу в системі н-октанол/вода бажано вище за 500). Встановлено, що ароматичні сполуки, такі, як 2,6-діалкілфеноли (наприклад, 2,6-діізопропілфенол), істотно збільшують здатність емульсій насичуватися інертними газами.

У багатьох літературних джерелах, відомих у даній галузі техніки, описано контрастне середовище, що містить газ, призначене насамперед для досліджень із використанням ультразвуку або для спектрометрії на основі ядерного магнітного резонансу. Характерною особливістю такого контрастного середовища є те, що утворюється окрема фаза, яка складається з дуже дрібних бульбашок газу (або навіть із наповнених газом кульок) (порівн. серед іншого WO 96/39197, US 5088499, US 5334381, WO 96/41647). Для цієї мети запропоновано велику кількість газів, включаючи бажано повітря, азот,

двооксид вуглецю, кисень, а також інертні гази в цілому (тобто гелій, аргон, ксенон і неон). Тільки в EP-B-0357163 конкретно зазначено, що середовище, яке містить ксенон, може, зокрема, застосовуватися як контрастне середовище для рентгенівського проміння. І в цьому випадку зазначено, що ін'єкційований розчин повинен містити бульбашки газу. Крім того, у WO 95/27438 описане застосування ксенону в способі виявлення благородного газу за допомогою ядерного магнітного резонансу. Однак у цій публікації немає яких-небудь вказівок на те, що ксенон володіє безпечною або анестезувальною дією при використанні як контрастного середовища для спектроскопії. Фактично така дія навіть небажана. Мало того, концентрація газу в контрастному середовищі також настільки низька, що не досягається гранична концентрація, потрібна для фармакологічної дії. Отже, контрастне середовище або композиції, що застосовуються для спектроскопії, не підпадають під обсяг даного винаходу.

Ліпідна фаза препарату, де розчиняється газ, тобто фаза, у якій газ може розчинитися і/або диспергуватися, в основному складається з так званих жирів, що головним чином являють собою ефіри жирних кислот із довгим ланцюгом і з середньою довжиною ланцюга. Такі насичені або ненасичені жирні кислоти містять від 8 до 20 атомів вуглецю. Однак можливе також застосування омега-3- або омега-6-жирних кислот, що можуть містити до 30 атомів вуглецю. Прийнятними етерифікованими жирними кислотами є головним чином олії, наприклад, бавовняна олія, соєва олія й олія з будяка, риб'ячий жир і т.ін. Основним компонентом цих природних масел є тригліцериди жирних кислот. Особливо важливі препарати у формі так званих емульсій типу масло-вода, де пропорція жиру в емульсії, як правило, становить 5-30мас.%, бажано 10-20мас.%. Однак разом із жиром зазвичай присутній емульгатор, при цьому бажано, щоб емульгатори являли собою фосфоліпіди з сої, желатини або фосфоліпіди з яєць. Такі емульсії можна отримати емульгуванням не змішаної з водою олії з водою у присутності емульгатора, що зазвичай являє собою поверхнево-активну речовину. У воді також можуть бути присутні інші полярні розчинники, прикладами яких є етанол і гліцерин (пропіленгліколь, гексиленгліколь, поліетиленгліколь, прості гліколеві моноефіри, змішані з водою складні ефіри і т.ін.). Інертний газ уже може бути попередньо включений у ліпідну фазу на попередній стадії процесу. Однак у найпростішому випадку приготувану емульсію насичують ксеноном. Це може відбуватися при різноманітних температурах, наприклад, при температурі від 1°C до кімнатної температури. Іноді видається доцільним підвищувати тиск у посудині, що містить емульсію, наприклад, до 8 атмосфер або більше.

Згідно з винаходом можна застосовувати такі жирові емульсії, що використовуються для внутрішньовенної годівлі. Ці жирові емульсії в основному складаються з придатної жирової основи (соєва олія або соняшникова олія) і добре переносного емульгатора (фосфатиду). Як правило, застосовують жирові емульсії типу Intralipid®, Intrafat®, Lipomndin® S і Liposyn®. Докладнішу інформацію про ці жирові емульсії можна знайти в G. Kleinberger і H. Pamperl, Infusionstherapie, 108-117 (1983). Жирові емульсії, як правило, також містять добавки, що створюють осмотичний тиск водної фази, ізотонічне до крові, яка оточує жирову фазу, присутню у формі ліпосом. Для цієї мети можуть використовуватися гліцерин і/або ксиліт. Крім того, до жирової емульсії часто можна додавати антиоксидант, щоб запобігти окислюванню ненасичених жирних кислот. Для цієї мети, зокрема, придатний вітамін E (DL-токоферол).

Так звані ліпосомы, як можна одержати з вищезазначених тригліцеридів, але які зазвичай одержують також із так званих фосфоліпідних молекул, особливо придатні як ліпідна фаза, насамперед у випадку емульсій типу масло-вода. Ці фосфоліпідні молекули зазвичай складаються з водорозчинної частини, що утворюється щонайменше з однієї фосфатної групи, і ліпідної частини, що утворюється з жирної кислоти або з ефіру жирної кислоти.

В US 5334381 докладно описано, яким чином ліпосомы можна насичувати газом. У цілому ця методика полягає в тому, що пристрій наповнюють ліпосомами, тобто емульсією типу масло-вода, і потім усередину пристрою під тиском накачують газ. У цьому процесі температура може знижуватись аж до 1°C. Газ поступово розчиняється під тиском і проходить усередину ліпосом. Потім, коли тиск скидають, можуть утворюватися невеличкі бульбашки газу, але вони в даному випадку вже виявляються включеними в ліпосомы. Таким чином, такий спосіб дозволяє тримати газ ксенон або інші гази, наприклад, у жировій емульсії в гіпербаричних умовах. Такі препарати також можуть застосовуватися згідно з винаходом за умови, що поза ліпосомами не утвориться окрема газова фаза, і в тому випадку, коли досягають потрібної фармакологічної дії.

Ліпіди, що утворюють ліпосомы, можуть бути природними або синтетичними. Прикладами таких продуктів є холестерин, фосфатидилхолін, фосфатидилетаноламін, фосфатидилсерин, фосфатидилгліцерин, фосфатидилінозит, сфінгомієлін, глікофінголіпіди, гліколіпіди, гліколіпіди і т.д. Крім того, поверхня ліпосом може модифікуватися за допомогою полімеру, наприклад, поліетиленгліколю.

Таким чином, препарати за винаходом мають цілий ряд переваг. Так, можна бачити, що після ін'єкції препарату за винаходом анестезувальна дія виявляється практично негайно, причому, на відміну від усіх відомих ін'єкційованих анестетиків, його можна легко контролювати. Однак агенту за винаходом властива не тільки анестезувальна дія, але й водночас безпечна дія, а при пробудженні після наркозу він діє як еуфоретик. Виведення з організму залежить виключно від дихання. Крім того, при внутрішньовенній анестезії концентрацію ксенону можна легко визначити у видихуваному повітрі. Контроль анестезії, якого можна досягати за допомогою цього засобу, дотепер був неможливий при використанні звичайних внутрішньовенних анестетиків.

Таким чином, у винаході запропоновано рідкі медичні препарати, що містять ліпофільний інертний газ у фармакологічно ефективній концентрації за умови, що з обсягу винаходу виведено препарати, які застосовують як контрастні середовища або для спектроскопії. Під фармакологічною ефективністю в

контексті даного опису розуміють анестезувальну (зокрема й субанестезувальну), безпечну, міорелаксатну, седативну і/або протизапальну дію. Зокрема, поняття фармакологічна ефективність у контексті даного опису може стосуватися системної дії на центральну нервову систему.

Для досягнення субанестезувальної дії, наприклад, насичений ксенон медичний препарат може містити приблизно від 0,2 до 0,3 мл ксенону на мл емульсії. Це означає, що безпечну і/або седативну дію можна забезпечити при використанні препаратів з умістом ксенону принаймні 0,2 мл/мл емульсії. Протизапальну дію можна виявити вже при концентрації 0,1 мл/мл емульсії. Встановлено, що при безперервній інфузії протягом 30 с 20 мл емульсії, що містить 0,3 мл Xe на мл емульсії, робить субанестезувальну дію на пацієнта вагою приблизно 85 кг. При використанні високонасичених емульсій на основі повністю фторованого вуглеводню, що містять, наприклад, 1-4 мл ксенону на 1 мл емульсії, 20 мл цієї емульсії може вводиться шляхом інфузії, наприклад, протягом 30 с для вступного наркозу. Швидкість інфузії, дорівнює принаймні 7,5 мл/хв, може бути достатньою для періоду підтримання наркозу. Таким чином, для операції, що триває протягом 1 год, потрібно використовувати всього 470 мл емульсії (вступний наркоз 20 мл, наркоз на стадії підтримання 450 мл). При концентрації ксенону 3 мл/мл емульсії це відповідає об'ємові ксенону 1410 мл, тобто поглиненій при інгаляційній анестезії фракції ксенону (у перерахунку на вагу тіла 85 кг це поглинення повинно становити 16,6 мл/кг/год).

У будь-якому випадку фахівець у даній галузі легко може визначити ефективну концентрацію ксенону дослідним шляхом. Як уже відзначалося раніше, присутність емульсії або ліпідної фази в рідкому препараті за винаходом впливає на фармакологічну дію. Так, наведені вище граничні концентрації можуть бути придатними для препаратів, що містять від 10 до 40% (мас./об.) емульсій на основі ліпідів або фторованих вуглеводнів. Однак під обсяг даного винаходу також підпадають емульсії, що містять більш як 40% (мас./об.) і аж до 125% (мас./об.) сполук, наприклад, належні до справжніх вуглеводнів, наприклад, до фторованих і/або хлорованих їхніх похідних. При використанні таких емульсій поглинальна здатність рідкого препарату може значно перевищувати зазначені межі. З іншого боку, як описано вище, самі емульсії впливають на ефективність ксенону в рідкому препараті. Таким чином, за певних показань потрібна концентрація ксенону може бути істотно нижчою.

Отже, препарат за винаходом може застосовуватися разом із будь-яким відомим інгаляційним анестетиком, тобто внутрішньовенне введення можна поєднувати з інгаляційною анестезією. При спільному застосуванні сміхового газу або ксенону і/або інших анестетиків типу галотану, діетилового ефіру, севофлурану, десфлурану, ізофлурану, етрану тощо концентрація або кількість інгаляційного анестетика можуть зменшитися.

Крім того, також можливо, а за певних обставин навіть доцільно включати в препарат, крім інертного газу, інший фармацевтично активний агент. Він може являти собою, наприклад, седативний засіб або анестетик. Залежно від того, чи є цей агент водорозчинним або жиророзчинним, він повинен бути у водній фазі або в ліпідній фазі разом із ксенонем. Встановлено, що 2,6-діізопропілфенол, ефективний анестетик (наприклад, у дозі 1,5-20 мг/мл), особливо придатний для цього. Також придатний етомідат у концентраціях 0,1-2 мг/мл (Nupropidato, похідне імідазол-5-карбонової кислоти). Застосування розчиненого ксенону на додаток до інших анестетиків дозволяє знизити необхідну для анестезії концентрацію, наприклад, діізопропілфенолу або етомідату. Так, наприклад, 1 мл жирової емульсії за винаходом (яка містить приблизно 0,1 г жиру на 1 мл емульсії) може містити, крім ксенону, 2,5-20 мг 2,6-діізопропілфенолу, тобто, наприклад, 2,5, 5,0, 7,5, 10, 15 або 20 мг.

Встановлено, що присутність 2,6-діізопропілфенолу приводить до кількох несподіваних ефектів: 1) шляхом додавання 2,6-діізопропілфенолу може збільшуватися поглинальна здатність емульсій, наприклад, емульсій типу Intralipid; 2) концентрації 2,6-діізопропілфенолу і ксенону (інертний газ), потрібні для анестезувальної дії, зменшуються, але при цьому ще може спостерігатися безпечна дія ксенону; 3) цей шлях введення насамперед при загальній внутрішньовенній анестезії (ЗВВА) дозволяє уникнути вад, відомих для даної галузі, зокрема побічних дій і відсутності контролю; 4) це є першим випадком застосування легкого безпечного засобу (ксенону) за допомогою внутрішньовенного введення.

У ширшому розумінні речовина з анестезувальною, безпечною або седативною дією, присутня разом із ксенонем, може являти собою інший анестетик, безпечний засіб або міорелаксант чи седативний засіб. Прикладами інших придатних анестетиків є барбітурати (серед іншого барбітал, фенobarбітал, пентobarбітал, секобарбітал, гексobarбітал і тіопентал) і опіоїди. Відомими безпечними засобами є серед іншого сполуки типу морфіну, наприклад, гідроморфон, оксиморфон, кодеїн, гідрокодон, тебакон і героїн. Також можливе використання синтетичного похідного морфіну, наприклад, петидину, левометадону, декстромораміду, пентазоцину, фентанілу й альфентанілу. Також можна застосовувати менш активні безпечні засоби, такі, як похідні антранілової кислоти (фторфенамова кислота, мефенамова кислота), похідні акрилової кислоти (диклофенак, толметин, зомепірак), похідні арилпропіонової кислоти (ібупрофен, напроксен, фенпрофен, кетопрофен) і похідні індолоцтової кислоти або інденоцтової кислоти (індометацин, суліндак). Застосовувані міорелаксанти можуть являти собою міорелаксанти центрального типу, дії, наприклад, баклофен, каризопродол, хлордіазепоксид, хлормезанон, хлороксамон, дантролен, діазепам, фенірамідол, мепробамат, фенпробамат і орфенадрин. Седативні засоби, що їх можна застосовувати згідно з винаходом, являють собою серед іншого похідні бензодіазепіну, такі, як тріазолам, лорметазепам, клотіазепам, флуразепам, нітразепам і флунітразепам.

Препарат за винаходом може призначатися для декількох цілей, таких, як:

внутрішньовенний вступний наркоз (необов'язково разом із 2,6-діізопропілфенолом або етомідатом як додатковий компонент);

додаткове внутрішньовенне введення паралельно з інгаляційною анестезією за допомогою ксенону або іншого газу (наприклад, сміхового газу або десфлурану), що дає змогу значною мірою зменшити

загальну кількість застосованого газу;

підтримування наркозу протягом пролонгованого періоду, причому препарат, що містить інертний газ, необов'язково використовувати лише як добавку разом, наприклад, із 2,6-діізопропілфенолом або етомідатом, при цьому концентрація, наприклад, діізопропілфенолу, може значною мірою зменшитися і стає можливою пролонгована анестезія практично без побічних дій;

оскільки ксенон має безпосередню дію, шляхом комбінації його з інгаляційним анестетиком або з внутрішньовенним анестетиком можна використовувати його для зменшення дози безпосереднього засобу або для повної відмови від нього;

внутрішньовенні препарати на основі ксенону, незалежно від того, поєднано їх з інгаляційними або внутрішньовенними анестетиками чи ні, зменшують потребу в міорелаксантах аж до ситуації, коли від останніх можна повністю відмовитися.

Як видно із зазначених вище зауважень, винахід не обмежений анестезією як сферою застосування. Поняття анестезія в контексті даного опису включає як вступний наркоз, так і підтримувальний наркоз. Причому препарати за винаходом також мають здатність усувати біль, що може стати особливо важливим у поєднанні з анестезією. Причому за певних обставин, наприклад, при терапії гострого та хронічного болю, коли на чільний план виходить усунення болю, певний рівень субанестезувальної або седативної дії часто є бажаним. Внутрішньовенне введення в субанестезувальній дозі протягом тривалого періоду часу (від 1 год. до декількох днів) приводить до збільшення інгібувальної дії щодо болю. Однією зі сфер застосування препарату за винаходом як анестетика є екстрена медична допомога. Вона часто потребує дуже швидких фаз пробудження після глибокої знеболювальної анестезії. Інший приклад - гостре лікування інфаркту міокарда. У цьому випадку препарат за винаходом служить для зменшення симпатичного тону й усунення болю. Таким чином, агент за винаходом також може дуже широко застосовуватися при запаленні і при терапії болю. Ще одна можлива сфера застосування серед іншого - місцеве застосування агента за винаходом.

Також можливо розглядати застосування в мазях і кремах (жирові емульсії або ліпосоми) і т.ін., які наносять, наприклад, на ушкоджену тканину. Ці препарати також можна розпорошувати в порожнині або в суглоби для досягнення фармакологічного ефекту.

Мазі або креми за винаходом особливо придатні для місцевого усунення болю. Згідно з винаходом мазь наносять на ділянку, що підлягає лікуванню, і рану необов'язково повітронепроникно закривають. Таким чином, винахід також стосується пластиру, на бік якого, обернений до рани, нанесено препарат за винаходом, а інший бік має звичайне для пластиру покриття, необов'язково непроникне для повітря.

У найширшому розумінні під об'єктом винаходу можна розуміти рідкий або гелеподібний препарат, що містить інертний газ у розчиненій або в диспергованій формі. Як впливає з даного опису, при використанні, наприклад, жирової емульсії, рідкий або гелеподібний препарат за винаходом відрізняється тим, що він містить газ, який володіє фармакологічною дією, розчинений у дрібнодисперсній окремій фазі. Як правило, ця окрема фаза являє собою дисперсну фазу дисперсії або емульсії. Однак окрема фаза, що містить газ, також може являти собою безперервну фазу. Препарати за винаходом зазвичай готують таким чином, щоб сама дисперсна фаза мала здатність розчиняти газ. З урахуванням того, що використовується ліпофільний інертний газ, єдиною можливістю є застосування жирової емульсії з окремими дуже маленькими краплями жиру або з ліпосомами, що надалі міститимуть інертний газ у розчиненій формі. Однак у найзагальнішому випадку препарати за винаходом переважно являють собою емульсії, у яких дисперсна фаза, як правило, містить активний газ.

Ще одним об'єктом даного винаходу є спосіб застосування для вступного наркозу, викликання седативної, безпосередньої, міорелаксантаї дії і протизапальної терапії. У процесі такого лікування рідкий препарат вводять пацієнтові, як правило, парентерально. Крім того, даний винахід стосується способу проведення підтримувального наркозу шляхом введення описаного вище рідкого препарату. При такому способі введення рідкий препарат за даним винаходом забезпечує швидкий початок зазначених дій. Найважливішою перевагою будь-якого з описаних вище способів за винаходом є той факт, що рідкий препарат може вводитися протягом тривалих часових інтервалів, наприклад, протягом декількох хвилин і годин, не викликаючи при цьому, наприклад, запальних побічних дій.

Експериментальний розділ

Жирові емульсії

У наведених нижче прикладах як жирові емульсії застосовували препарати, що надходять у продаж, Intralipid (які поставляє фірма Pharnacia & Upjohn GmbH, Erlangen). Ці емульсії в основному складаються з соєвої олії, 3-п-фосфатидилхоліну (із жовтків курячих яєць) і гліцерину. Наприклад, жирова емульсія Intralipid® 10 має такий склад:

соєва олія	100г
3-п-фосфатидилхолін із жовтків курячих яєць	6г
гліцерин	22,0г
вода для ін'єкцій	до 1000мл
Значення pH доводять до 8,0 за допомогою гідроксиду натрію.	
Енергетична цінність/л: 4600кДж (1100ккал).	
Осмотичний тиск: 260мосмолів/л.	

Наприклад, жирова емульсія Intralipid® 20 має такий склад:

соєва олія	200г
3-п-фосфатидилхолін із жовтків курячих яєць	12г
гліцерин	22,0г

вода для ін'єкцій до 1000мл  
Значення pH доводять до 8,0 за допомогою гідроксиду натрію.  
Енергетична цінність/л: 8400кДж (2000ккал).  
Осмоличний тиск: 270мосмолів/л.

Насичення ксеноном емульсій на основі повністю фторованого вуглеводню

Готували або купували серії емульсій на основі повністю фторованого вуглеводню і робили насичення ксеноном. Активність препаратів перевіряли на моделі, використовуючи тварин (кроликів). Усі емульсії застосовували таким же способом, як і описані вище препарати Intralipid, тобто піддослідну тварину швидко анестезували шляхом ін'єкції у вуха (приблизно 1мл).

Кожну емульсію поміщали в хімічну склянку і насичували, пропускаючи крізь неї (склянку) ксенон.

Використовували такі сполуки з класу повністю фторованих вуглеводнів: перфторгексилотан (1), перфтордекалін (2), перфлуброн (CgFn) (3).

Для готування емульсій також використовували емульгатори, наприклад, лецитин з яєчного жовтка (Lipoid EI00, що поставляє фірма Lipoid Gmb, Ludwigshafen), Pluronic PE6800 і Pluronic F68.

Встановлено, що всі емульсії, які являють собою емульсії на основі повністю фторованих вуглеводнів і містять лише 40% (мас. /об. , тобто маса сполуки з класу повністю фторованих вуглеводнів у відношенні до об'єму емульсії), могли поглинути від 1 до 4мл ксенону на мл емульсії.

Експериментальні дослідження на тваринах

Для демонстрації ефективності препаратів за винаходом проводили експеримент на 24 свинях віком 14-16 тижнів і вагою 36,4-43,6кг. їх у випадковий спосіб ділили в цілому на 6 груп, піддаючи потім анестезії або узвичаєним способом, або за допомогою емульсії за винаходом. У всіх групах застосовували вступний внутрішньовенний наркоз за допомогою швидкого введення пентобарбітону (8 мг/кг ваги тіла) і бупренорфіну (0,01мг/кг ваги тіла). Потім наркоз підтримували за допомогою узвичаєних інгаляційних анестетиків (сміховий газ або суміш ксенон/кисень) або шляхом внутрішньовенного введення пентобарбітону і бупренорфіну. В одній групі (контрольна група для порівняння) наркоз підтримували шляхом внутрішньовенного введення 2,6-дізопропілфенолу (10мг/1мл емульсії). У період підтримання наркозу двом групам свиней (на яких перевіряли ефективність препаратів за винаходом), кожна з яких складалася з 4 особин, вводили шляхом внутрішньовенної інфузії з розрахунку 1мл/кг/год. 10мас.%-ну жирову емульсію за винаходом, яку попередньо було насичено ксеноном (приблизно 0,6мл ксенону на мл емульсії; гравіметричний вимір; вищий відносний вміст ксенону (приблизно до 2,0мл) одержували, насичуючи емульсії Intralipid® 10 в атмосфері ксенону при тискові від 5 до 7бар). У групі 2 додатково з жировою емульсією вводили 2,6-дізопропілфенол у кількості 7,5мг/кг ваги тіла/год.

Свиней піддавали хірургічному втручанню (стандартне втручання: розтин лівої стегнової артерії) (ідентичне в кожній групі для кожної піддослідної тварини) і визначали рівень адреналіну, частоту серцевих скорочень, артеріальний кров'яний тиск і вбирання кисню. У кожній групі також визначали, яку додаткову кількість пентобарбітону потрібно ввести для того, щоб викликати аналгезію і необхідний рівень глибини наркозу.

Таблиця

Група	Адреналін [пг/мл]	Частота серцевих скорочень [мин <sup>-1</sup> ]	Артеріальний кров'яний тиск [мм рт. ст.]	VO <sub>2</sub> [мл/хв]	Потреба в пентобарбітоні [мг/кг/хв]
Контрольна група	60	115	110	410	0,25
	134	120	105	391	0,36
	112	105	115	427	0,31
	85	98	101	386	0,42
Група 1	38	112	112	341	0,09
	21	106	100	367	0,04
	16	95	104	348	0,11
	30	112	118	334	0,15
Група 2	10	88	100	325	-
	23	100	85	346	-
	14	94	93	331	-
	8	104	87	354	-

Оцінка результатів, отриманих для груп, що анестезували звичайним засобом (дані не наведено в таблиці), показали, що анестезія з використанням суміші ксенон/кисень виявилася істотно ефективнішою в порівнянні з іншими методами. Несподівано у двох групах тварин, яким внутрішньовенно вводили жирову емульсію за винаходом (група 1 і група 2), виявлено аналогічні сприятливі результати і навіть виявилася можливим досягти вищих результатів при комбінованому введенні разом із 2,6-дізопропілфенолом (група 2), що видно по нижчому рівню адреналіну (менший стрес) і повній відсутності потреби в пентобарбітоні.

Дані, наведені в таблиці, свідчать про те, що препарат за винаходом перевершує всі сучасні відомі внутрішньовенні анестетики, особливо з урахуванням додаткової безпечної дії. Так, у свиней із групи 1 (оброблення 10мас. %-ною жировою емульсією, насиченою ксеноном) при порівнянні з контрольною групою виявлено істотно менший стрес (рівень адреналіну), нижчий рівень убирання кисню (VO<sub>2</sub>) і нижчу потребу в пентобарбітоні (тобто ефективнішу анестезію). Ще виразніше

розходження в порівнянні з внутрішньовенними анестетиками, що відповідають відомому рівневі техніки, видно при зіставленні результатів, отриманих для групи 2 (оброблення 10мас. %-ною жировою емульсією с 2,6-діізопропілфенолом і збагаченою ксеноном), з результатами, одержаними для контрольної групи. У цьому випадку виявлено не тільки значною мірою зменшений стрес (рівень адреналіну). З урахуванням істотно нижчої частоти серцевих скорочень і нижчого артеріального кров'яного тиску в поєднанні з нижчою потребою в кисні виявилось можливим відмовитися від введення додаткових кількостей пентобарбітону.

Дію препаратів на основі повністю фторованих вуглеводнів вивчали на іншій групі (4 свині вагою від 31,4 до 39,8кг). Для оброблення цієї експериментальної групи застосовували 40%-ну емульсію на основі повністю фторованих вуглеводнів з умістом ксенону 2,1мл на мл емульсії. Для вступного наркозу й інтубації свиням внутрішньовенно вводили 20мл емульсії протягом 20с. (що відповідає 1,34мл ксенону/кг ваги тіла). Після інтубації і дихання ксенон вводили далі шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 30хв, при цьому піддослідні тварини одержували лише 75 мл емульсії (що відповідає 10мл ксенону  $\text{кг}^{-1} \text{год}^{-1}$ ).

У поданій нижче таблиці наведено експериментальні дані про рівень адреналіну, частоту серцевих скорочень, артеріальний кров'яний тиск і вбирання кисню. Результати свідчать, збільшуючи насичення ксеноном і швидкість інфузії (понад 5мл/кг/год), повної анестезії можна досягти тільки використовуючи агент за винаходом. Мало того, у цьому випадку встановлено, що рівень убирання кисню ( $\text{VO}_2$ ) нижчий, і анестезія викликає менший стрес (рівень адреналіну і частота серцевих скорочень).

Адреналін [пг/мл]	Частота серцевих скорочень $[\text{хв}^{-1}]$	Артеріальний кров'яний тиск [мм рт. ст.]	$\text{VO}_2$ [мл/хв]
8	90	101	301
6	87	96	320
10	94	98	308
5	100	106	316

#### Експеримент на собі

Автор даного винаходу провів експеримент на собі з використанням препарату за винаходом з метою визначення ефективності зазначеного препарату. У цьому експерименті жирову емульсію типу жирової емульсії Intralipid® 10 насичували ксеноном, як описано вище. Як встановлено гравіметричними методами, зазначений препарат містив приблизно 0,7мл ксенону в 1мл емульсії. Вступний наркоз проводили шляхом ін'єкції 30мл емульсії протягом приблизно 20с. Спостерігався дуже швидкий початок наркозу. Після цього наркоз підтримували шляхом інфузії цієї емульсії зі швидкістю близько 120мл/год. Приблизно через 20хв введення рідкого препарату припиняли. Приблизно через 30с після цього автор винаходу опритомнів і незабаром після цього зібрав своїх колег для докладного обговорення проведеного експерименту. У процесі цього експерименту спостерігали повний вступний наркоз і наступний період підтримання наркозу зі спонтанним диханням і дуже хорошою болезаспокійливою дією (див. таблицю нижче). Автор повідомив про відсутність запаморочення й інших побічних впливів, що зазвичай виявляються після наркозу з використанням добре відомих у даній галузі анестезувальних агентів, таких, як 2,6-діізопропілфенол (пропофол).

Час [хв]	Кров'яний тиск	Рухи	Реакція на прикладання до живота кубика льоду	Примітка
0	115/65	-	Так	-
+20с.	110/70	-	Ні	анестезія
5	110/75	Ні	Ні	анестезія
10	115/75	Ні	Ні	анестезія
15	115/80	Ні	Ні	анестезія
20	120/75	Ні	Ні	анестезія
+30с.	120/75	Так	Ні	пробудження
25	120/80	Так	Так	пробудження

Експеримент було повторено тричі з одержанням практично ідентичних результатів.

У жодному з наведених вище експериментів не виявлено ніякої гострої або помітної токсичності.

Додаткові варіанти здійснення даного винаходу

Після додаткового дослідження емульсії, що містять ксенон, було встановлено, що придатність описаного вище винаходу не обмежена застосуванням таких благородних газів, як ксенон або криптон. У сфері анестезії триває дискусія про те, який використовувати наркоз: інгаляційний або внутрішньовенний (J. din. Anesth., том 8, травень 1996). Зокрема, багато експертів, як і раніше, думають, що інгаляційна анестезія значно ефективніша в порівнянні з внутрішньовенною анестезією. Проблемою останньої є побічні дії, глибина наркозу і те, що концентрацію наприкінці спокійного видиху важко контролювати. У всякому разі, дотепер навіть не було висловлено припущення про можливість використовувати інгаляційні анестетики для внутрішньовенної анестезії, тобто як діючу речовину. У цьому контексті поняття анестезія стосується знепритомлення і не передбачає наявності місцевої дії.

Для інгаляційної анестезії у відомому рівні техніки використовують певні леткі рідини, такі, як галотан ( $\text{CF}_3\text{-CHBr}$ ). Крім того, застосовують прості ефіри і галогеновані прості ефіри, такі, як

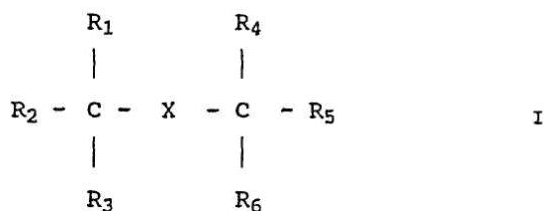


метоксифлуран, енфлуран і ізофлуран. Ці сполуки рідкі при температурі навколишнього середовища (20°C, нормальний тиск) і леткі. Такі інгаляційні анестетики часто застосовують у комбінації з іншими газами, наприклад, разом зі сміховим газом.

У патенті US 4622219, що має назву "Methods of inducing local anesthesia using microdroplets of general anesthetic", зазначено, що мікрокраплі анестетика загальної дії метоксифлурану, покриті мономолекулярним шаром диміристоїлфосфатидилхоліну, можуть уводитися пацієнтові інтрадермально або внутрішньовенно для місцевої анестезії. Однак у цій публікації підкреслюється, що дія є тільки місцевою. Завданням зазначеної публікації було подолати вади, пов'язані з місцевим ушкодженням, викликаним ін'єкцією органічної фази в шкіру або в інші тканини. Таким чином, у цій публікації запропоновано шар, що складається з певних сполук, для того, щоб уникнути об'єднання органічної фази. Як видно з прикладів, кількість зазначеної сполуки ніколи не перевищує приблизно 1% мас/об, від повної кількості препарату, що входить у мікрокраплі.

У ширшому розумінні об'єктом дійсного винаходу є рідкий препарат, що може використовуватися для загального наркозу.

Це завдання вирішують за допомогою рідкого препарату, що містить щонайменше 5% (мас/об.) емульсії/дисперсії й ефективну для наркозу кількість сполуки I, II, III або IV:



де R<sub>1</sub>-R<sub>6</sub> незалежно один від одного позначають водень, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл або галоген, а X позначає простий зв'язок, кисень або сірку, за умови, що ця сполука (I-IV) являє собою рідину або газ при кімнатній температурі (20°C) і має коефіцієнт розподілу в системі олія/вода (в н-октанолі; 20°C) приблизно 20.

Ефективні для анестезії сполуки можуть, наприклад, являти собою простий ефір, такий, як діетиловий ефір, дивініловий ефір, десфлуран, севофлуран, метоксифлуран, енфлуран і ізофлуран. Галогеновані вуглеводні можуть являти собою хлороформ, етилхлорид, трихлоретилен і галотан. Крім того, слід згадати ефективні для анестезії органічні гази, такі, як етилен, циклопропан і ацетилен.

Замісники R<sub>1</sub>-R<sub>6</sub> можуть незалежно один від одного позначати водень, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкіл або галоген, 3-поміж галогенів особливо бажані фтор, бром і йод. C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкільна група може замінюватися, зокрема, перерахованими вище галогенами. Крім того, два залишки, наприклад, R<sub>1</sub> і R<sub>4</sub>, можуть сполучатися, створюючи при цьому 5- або 6-членне кільце (яке й у цьому випадку може містити гетероатом, такий, як кисень або, що менш бажано, сірка).

Бажано використовувати сполуки, в яких коефіцієнт розподілу в системі олія/вода становить від 50 до 1000. Наприклад, в енфлурану коефіцієнт розподілу в системі олія/вода становить 120, а в метоксифлурану - 400.

Несподівано встановлено, що таким препаратам при внутрішньовенному введенні властива загальна, а не тільки місцева анестезувальна або седативна дія. Ця дія особливо несподівана з урахуванням патенту US 4622219, де запропоновано істотно вищі концентрації, наприклад, метоксифлурану.

Особливо важливий високий вміст ліпідів в препараті за винаходом. Встановлено, що ліпідна фракція препарату має вирішальне значення і, таким чином, згідно з об'єктом винаходу в ширшому розумінні, ліпідна фракція препарату повинна становити щонайменше 5% (мас/об.). Отже, згідно з даним винаходом бажано використовувати жирові емульсії, в яких вміст ліпідів становить від 10 до 40% (мас./об.).

У бажанішому варіанті здійснення даного винаходу застосовують добре відомі леткі рідини, що використовуються в даній галузі як інгаляційні анестетики. Ці сполуки є виключно водорозчинними

сполуками, що переносяться кровотоком у результаті зв'язування з клітинами крові і протеїнами. Раніше не було опубліковано даних про те, що ці сполуки можуть діяти на центральну нервову систему при введенні в рідкому препараті.

Препарати за винаходом можна легко приготувати, змішуючи бажаніші рідкі сполуки з уже готовою емульсією, такою, як Intralipid® 10 або Intralipid 20. Згідно з бажанішим способом готування препарату змішувані компоненти опромінюють ультразвуком.

Насичення емульсій різноманітними леткими анестетиками

Наведені нижче леткі анестетики змішували в кількостях від 1 до 5мл із 50мл емульсій Intralipid®20 або Intralipid® 10 відповідно: галотан, хлороформ, діетиловий ефір, метоксифлуран, енфлуран, ізофлуран, десфлуран, севофлуран, дивініловий ефір.

Ці сполуки легко розчинялися в емульсіях без утворення окремої фази або осаду. У деяких випадках змішані композиції потрібно було нагрівати і перемішувати або їх піддавали нетривалому опроміненню ультразвуком.

Ефективність препаратів тестували на лабораторних пацюках. Препарат для анестезії вводили внутрішньовенно (0,5мл). Зокрема, при використанні галотану, енфлурану і метоксифлурану спостерігали негайний початок наркозу. Всі лабораторні пацюки вижили після цього досліді.

Крім того, автор винаходу провів дослід на собі. Йому було зроблено внутрішньовенну інфузію 5мл (у 40мл емульсії Intralipid® 10, що містить 1мл галотану). Після ін'єкції препарату спостерігали негайний початок наркозу.