



УКРАЇНА

(19) UA (11) 60938 (13) A

(51) 7 A61K31/715, A61K47/36

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДВидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ВИГОТОВЛЕННЯ ЗАМІННИКА ПЛАЗМИ КРОВІ

1

2

(21) 2003076128

(22) 01 07 2003

(24) 15 10 2003

(46) 15 10 2003, Бюл. № 10, 2003 р.

(72) Набіус Іванна Анатолівна

(73) ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ
ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ "НОВА

ІНТЕРНАЦІОНАЛЬНА КОРПОРАЦІЯ"

(57) 1 Спосіб виготовлення замітника плазми
крові, який включає завантаження у реактор з во-
дою полімеру та натрію хлориду, перемішування

до повного розчинення у воді полімеру, фільтрування, який відрізняється тим, що воду використовують свіжовиготовлену для ін'єкцій з температурою 30-40°C, як полімер завантажують декстран з молярною масою 30000-70000 до одержання розчину з масовою часткою декстрану 5,4-10,6% і масовою часткою натрію хлориду 0,85-1,00%, фільтрування ведуть під тиском 50-200кПа

2 Спосіб за п 1, який відрізняється тим, що фільтрування ведуть у три стадії через фільтри з розмірами пор 5-10мкм, 0,8-1,2мкм та 0,20-0,22мкм

Винахід відноситься до фармації, зокрема до виготовлення лікарських препаратів, що містять полісахариди та їхні похідні, і може бути використаний у виробництві заміників плазми крові

Замінники плазми крові застосовують при гострих крововтратах, при шоку різного походження, порушеннях мікроциркуляції, інтоксикаціях та інших процесах, зв'язаних з порушеннями гемодинаміки. Іноді їх називають кровозамінниками. Однак функцію крові вони не виконують, тому що не містять формених елементів крові (якщо вони спеціально не додані). Вони не є також джерелами енергетичних запасів (якщо до них спеціально не додані енергетичні речовини - глюкоза, амінокислоти тощо). За функціональними властивостями і призначенням плазмозамінні розчини ділять на ряд груп: гемодинамічні, дезінтоксикаційні, регулятори водно-сольової і кислотно-лужної рівноваги тощо. Гемодинамічні препарати призначені головним чином для лікування і профілактики шоку різного походження, нормалізації артеріального тиску і поліпшення в цілому гемодинамічних показників. Вони мають відносно велику молекулярну масу, близьку до молекулярної маси альбуміну крові, і при введенні в циркулюючу кров відносно довгостроково циркулюють у кров'яному руслі, підтримуючи на необхідному рівні артеріальний тиск. Компонентом плазмозамінних розчинів є полімер глюкози - декстран. Декстран може мати різний ступінь полімеризації і відповідно різну молекулярну масу. З нього можуть бути виготовлені плазмозамінні розчини різного функціонального

призначення. Розчини, що містять декстран з відносною молекулярною масою близько 80 000, використовуються як гемодинамічні засоби. Представником гемодинамічних засобів є полігіюкін. Розчини декстрану з меншою молекулярною масою (30000 - 40000) знаходять використання як дезінтоксикаційні засоби. Вони сприяють відновленню кровотоку в дрібних капілярах, зменшують агрегацію формених елементів крові. При введенні в тік крові вони підсилюють процеси переміщення рідини з тканин у кров'яне русло, збільшують діурез і, виділяючись через нирки, сприяють процесам детоксикації. Представником дезінтоксикаційних розчинів, що містять декстран, є реополігіюкін (М.Д. Машковский, Лекарственные средства. Пособие по фармакотерапии для врачей. В двух частях. Часть 2, Издательство ЗАО «Гамта» Вильнюс, 1994, Стр 88-89).

Відомий спосіб виготовлення антигіпоксичного засобу, що описаний у патенті Російської Федерації №2096043, МПК⁶ А61К 47/02// (А61К 47/02, 31 715, 31 425, 31 19), 20 11 1997 рік. Цей спосіб включає наступні стадії розчинення у воді при температурі 50-75°C 3,5-діаміно-1,2,4-тіадіазолу, полігіюкіну (декстрану), додавання в розчин бурштинової кислоти, титрування отриманої суміші розчином гідроксиду натрію до рН 5,5-8,5, витримання при температурі одержання розчину, охолодження, стерильну фільтрацію і сублімаційне висушування до одержання стерильного ліофілізованого порошку. Спільними ознаками з винаходом, що заявляється, є розчинення в теплій воді

(13) A

(11) 60938

(19) UA

декстрану, витримування при температурі одержаного розчину, фільтрування

Причинами, що перешкоджають одержанню потрібного технічного результату порівняно надмірна складність способу

За прототип вибрано, за найбільшим числом спільних суттєвих ознак спосіб одержання кровозамінника, що описаний у прикладах 1-3 патенту Російської Федерації №2136291, МПК⁶ А61К35/14,31/19,31/74, 10.09.1999. У реактор заливають 0,8л води для ін'єкції і завантажують 13,5-16,5г полімеру - поліетиленгліколю. При кімнатній температурі вміст реактора перемішують до повного розчинення. В отриманий розчин додають 12,6-15,4г фумарату натрію, 5,4-6,6г хлориду натрію, 0,108-0,258г шестиводного хлориду магнію і 0,45-0,55г йодиду калію. Розчин перемішують до повного розчинення компонентів і доводять об'єм до 1л додаванням води для ін'єкції. Розчин фільтрують через фільтр з мембранами 0,22 і 0,8мкм у пляшки місткістю 500мл. Пляшки закорковують і вміст стерилізують у паровому стерилізаторі. Спільними ознаками з винаходом, що заявляється, є завантаження у реактор з водою полімеру та натрію хлориду, перемішування до повного розчинення у воді полімеру, фільтрування.

Причинами, що перешкоджають одержанню потрібного технічного результату порівняно надмірна складність способу

В основу винаходу поставлено задачу у способі виготовлення заміника плазми крові, шляхом зміни параметрів способу забезпечити зменшення трудомісткості процесу

Поставлена задача вирішується тим, що у способі виготовлення заміника плазми крові, який включає завантаження у реактор з водою полімеру та натрію хлориду, перемішування до повного розчинення у воді полімеру, фільтрування, згідно з винаходом, беруть свіжовиготовлену воду для ін'єкцій з температурою 30-40°C, завантажують в якості полімеру декстран з молярною масою 30000-70000 до одержання розчину з масовою часткою декстрану 5,4-10,6% і масовою часткою натрію хлориду 0,85-1,00%, фільтрування ведуть під тиском 50-200кПа.

Згідно з винаходом фільтрування ведуть у три стадії через фільтри з розмірами пор 5-10мкм, 0,8-1,2мкм та 0,20-0,22мкм.

Для здійснення способу використовували таке обладнання та інгредієнти

реактор із нержавіючої сталі, яка дозволена для використання у харчовій та фармацевтичній промисловості,

рамна мішалка,

декстран за ВФС 42У-117/20-655,

натрію хлорид за ВФС 42У-212-1053-99,

вода для ін'єкцій за ФС 42-2620-89,

фільтри з розмірами пор 10-0,2мкм.

Далі винахід підтверджується такими прикладами

Приклад 1. У попередньо підготовлений реактор заливають свіжовиготовлену воду для ін'єкцій

з температурою 35°C. При працюючій рамній мішалці у реактор завантажують декстран з молекулярною масою 60000 і натрію хлорид до одержання розчину з такими масовими частками: 6% декстрану і 0,9% натрію хлориду. Перемішування ведуть до повного розчинення компонентів. Відбирають пробу для перевірки відповідності одержаного розчину вимогам нормативних документів. При необхідності проводять коректування показників розчину додаванням розрахованої кількості потрібного компонента (або декстрану, або натрію хлориду, або води). Коректування рН проводять 5М чи 1М стерильним розчином натрію гідроксиду кваліфікації х ч або розчином кислоти хлорводневої. Після відповідного коректування параметрів розчин охолоджують до температури 20-25°C, передають на фільтрацію, яку ведуть у три стадії, пропускаючи розчин під тиском 100кПа послідовно через фільтри з розмірами пор 10мкм, 1,2мкм та 0,22мкм. Одержаний заміник плазми крові, що використовується як гемодинамічний засіб, направляють на розлив у відповідну тару.

Приклади 2 та 3. Заміник плазми крові одержували так, як описано у прикладі 1, за винятком того, що для прикладу 2 брали декстран із середньою молекулярною масою 56000, для прикладу 3 - із середньою молекулярною масою 70000, а також змінювали параметри процесу. Параметри процесу наведено у прикладах 2 та 3 таблиці.

Одержаний за прикладами 1-3 заміник плазми крові мав такі властивості:

прозора або злегка опалесцентна, безбарвна або злегка жовтувата рідина,

водневий показник 4,5-7,0 одиниць рН,

вміст декстрану 5,4-6,6%

вміст натрію хлориду 0,85-1,00%

відносна в'язкість - не більша 21.

Приклад 4. У реактор заливають свіжовиготовлену воду для ін'єкцій з температурою 35°C. При працюючій рамній мішалці у реактор завантажують декстран з середньою молекулярною масою 30000 і натрію хлорид для одержання розчину з масовою часткою декстрану 10% декстрану і 0,9% натрію хлориду. Перемішування ведуть до повного розчинення компонентів. Відбирають пробу для перевірки відповідності одержаного розчину вимогам нормативних документів. При необхідності проводять коректування показників розчину так, як описано у прикладі 1. Після відповідного коректування параметрів розчин охолоджують до температури 20-25°C, передають на фільтрацію, яку ведуть за прикладом 1. Одержаний заміник плазми крові, що використовують як дезінтоксикаційний засіб, направляють на розлив у відповідну тару.

Приклади 5 та 6. Заміник плазми крові одержували так, як описано у прикладі 4, за винятком того, що для прикладу 5 брали декстран із середньою молекулярною масою 35000, для прикладу 6 - із середньою молекулярною масою 40000, а також змінювали параметри процесу. Параметри процесу наведено у прикладах 5 та 6 таблиці.

Таблиця

Параметри процесу виготовлення замітника плазми крові

| № при- кладу | Температура розчину, °С | Масова частка декстрану, % | Масова частка на- трію хлориду, % | Тиск при фільтру- ванні, кПа | Діаметр пор фільтра, мкм | | |
|-----------------|----------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------|-----|------|
| | | | | | 1 | 2 | 3 |
| 1 | 35 | 6,0 | 0,9 | 100 | 5,0 | 1,0 | 0,20 |
| 2 | 30 | 5,4 | 0,85 | 50 | 10,0 | 1,2 | 0,22 |
| 3 | 40 | 6,6 | 1,00 | 200 | 5,0 | 0,8 | 0,20 |
| 4 | 35 | 10 | 0,9 | 100 | 5,0 | 1,0 | 0,20 |
| 5 | 40 | 9,4 | 1,0 | 50 | 5,0 | 0,8 | 0,20 |
| 6 | 40 | 10,6 | 0,85 | 200 | 10,0 | 1,2 | 0,22 |

Одержаний за прикладами 4-6 замітник плазми крові мав такі властивості

прозора безбарвна або злегка жовтувата рідина,

водневий показник 4,5-7,0 одиниць рН,

вміст декстрану 9,4-10,6%,

вміст натрію хлориду 0,85-1,00%,

відносна в'язкість - не більша 5,5

Запропонований спосіб виготовлення замітника плазми крові простий, реалізується з використанням стандартного обладнання та приладів