

Винахід стосується хіміко-фармацевтичної промисловості та медицини і може бути використаний у хіміко-фармацевтичній промисловості при одержанні препарату для корекції кисло-лужного стану у вигляді розчину для інфузій - Натрію гідрокарбонату, у медицині - для корекції кисло-лужного стану крові.

Відомий препарат для корекції кисло-лужного стану, що містить натрію гідрокарбонат та воду для ін'єкцій. Для одержання 3%, 4%, 5% та 7% розчину натрію гідрокарбонату у резервуар завантажують відповідно 30,0г, 40,0г, 50,0г або 70,0г натрію гідрокарбонату, заливають водою для ін'єкцій приблизно 2/3 необхідної кількості, перемішують до повного розчинення кристалів протягом 2-3 хвилин. Після чого об'єм води доводять до 1л. Отриманий розчин фільтрують через фільтруючі лійки зі скляними фільтрами ПОР 10 (діаметр пор 3-10мкм), ПОР 16 (діаметр пор 10-16мкм), рознімні фільтр-лійки Ф-30 та розливають у стерильні флакони. Розчин у герметично закритих флаконах стерилізують у автоклаві при 119-121°C об'ємом до 100мл протягом 8 хвилин, понад 100мл - протягом 12-15 хвилин (див. Інструкція по приготуванню і контролю якості розчину натрію гідрокарбоната 3%, 4%, 5%, 7% для ін'єкцій в умовах аптек // Методические рекомендации по приготуванню, аналізу и использованию лекарственных препаратов. Министерство здравоохранения СССР, Главное аптечное управление. Всесоюзное информационное бюро. Москва. -1982. -Выпуск 6. -С.23-31). Термін придатності препарату - 1 місяць.

До недоліків прототипу слід віднести те, що підбір компонентів та їх комбінація не дозволяють досягти стабільності та необхідного рівня якості інфузійного розчину даного препарату при тривалому збереженні, оскільки при збереженні його зверху 1 місяця спостерігається помутніння розчину, з'являється осадок, він стає нестабільним, тобто втрачає свої лікувальні властивості, такий розчин для застосування не придатний.

Відомо, що основою класифікації водних ін'єкційних розчинів є важливіша ознака їх якості - стабільність, на підставі якої всі розчини можна поділити на дві групи:

- розчини лікарських препаратів, які при ампулюванні та зберіганні не потребують спеціальної стерилізації;
- розчини лікарських препаратів, яким при ампулюванні та зберіганні необхідні стабілізатори та інші форми захисту від деструкції (див. І.А. Муравьев. Технологии лекарств: в 2-х томах. Т.Н. - М.: Медицина, 1980. -С.673).

В основу винаходу поставлене завдання створення препарату для корекції кисло-лужного стану, в якому за рахунок сполучення певних компонентів та їх кількісного співвідношення забезпечується стабільність властивостей та необхідний рівень якості інфузійної лікарської форми даного препарату в процесі його тривалого збереження (протягом 2-х років).

Поставлене завдання вирішується тим, що препарат для корекції кисло-лужного стану, що містить натрію гідрокарбонат та воду для ін'єкцій, згідно з винаходом, додатково містить як стабілізатор динатрієву сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти при такому співвідношенні компонентів, в г/л:

Натрію гідрокарбонату	28,0-72,0
Динатрієвої солі	
етилендіамінтетраоцтової кислоти	0,1-0,5
Води для ін'єкцій	до 1л

Натрію гідрокарбонат - білий кристалічний порошок без запаху, солоно-лужного смаку, розчинний у воді (1:2) з утворенням лужних розчинів (рН5% розчин 8,1), практично нерозчинний у спирті. Застосовують розчин натрію гідрокарбонату внутрішньо, внутрішньовенно, у свічках, для клізм та місцево (у вигляді розчину для промивань, полоскань). Форма випуску: порошок, таблетки по 0,3 та 0,5г; 4% розчин у ампулах по 20мл; свічки, що містять 0,3; 0,5 та 0,7г натрію гідрокарбонату (див. Машковский М.Д. Лекарственные средства: в 2-х томах. Т.2. - Издание 13-е, новое. -Харьков, 1997. -С.147-148).

Показаннями до застосування препарату є некомпенсований метаболічний ацидоз при різних захворюваннях: при цукровому діабеті, інтоксикації різної етіології, важкому перебігу післяопераційного періоду, опіках тощо. Абсолютним показником є зниження рН крові нижче 7,2. Основною фармакологічною властивістю препарату є відновлення лужного стану крові та корекція метаболічного ацидозу. Дану фармакологічну властивість необхідно зберегти при одержанні інфузійної лікарської форми даного засобу. При цьому необхідно забезпечити стабільні властивості та необхідний рівень якості під час його тривалого збереження. В процесі досліджень було встановлено, що саме додаткове введення до складу препарату як стабілізатора динатрієвої солі етилендіамінтетраоцтової кислоти (або Трилону Б) значно посилює стабільність розчину та підвищує його чистоту за рахунок зв'язування даною поверхнево-активною речовиною слідових кількостей іонів металів, які є каталізаторами розкладу активної речовини, що дає можливість зберігати розчин даного препарату при температурах, що використовуються для збереження фармацевтичних препаратів, протягом 2-х років.

Динатрієва сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти (або Трилон Б) це комплексон-органічна речовина, яка утворює з катіонами багатьох металів міцні комплекси. Використовують у медицині як антидот - засіб для виведення з організму металів. Відоме застосування Трилону Б внутрішньовенно по 2-4г в 500мл 5% розчині глюкози протягом 3-4 годин, або дробово через кожні 6 годин при ектопічній аритмії, патологічних закростеніннях скелету, склеродермії, відкладанні солей кальцію у м'язах, нирках, суглобах (див. БМЭ. Комплексоны. - М.: Москва. Изд-во Сов. Энциклопедия. -1979. -С.278).

Співвідношення кількісного вмісту компонентів, що входять до складу препарату, в межах значень, що заявляються, було встановлено експериментально.

Експериментальним шляхом також встановлено, що при зменшенні або збільшенні кількісного вмісту компонентів препарату спостерігається помутніння розчину, з'являється осадок, розчин втрачає стабільність та необхідний рівень якості, що призводить до втрати лікувальних властивостей.

Препарат для корекції кисло-лужного стану одержують так.

Для одержання натрію гідрокарбонату, наприклад, розчину для інфузій 4%, в резервуар заливають 800мл води для ін'єкцій нагрітої до температури 80°C, охолоджують її до температури (20±5)°C, розчиняють 0,2г динатрієвої солі етилендіамінтетраоцтової кислоти (Трилону Б), після чого перемішують до повного розчинення протягом 20 хвилин, а потім додають 40,0г натрію гідрокарбонату і знов перемішують протягом 20-25 хвилин. Розчин в резервуарі доводять водою для ін'єкцій до 1л, ще раз перемішують протягом 10-15 хвилин.

Проводять відбір проби на аналіз: рН розчину від 8,1 до 8,9, кількісний вміст натрію гідрокарбонату (NaHCO_3) в 1мл приготовленого розчину повинен становити 0,04г, динатрієвої солі етилендіамінтетраоцтової кислоти (Трилону Б - $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{Na}_2\text{O}_8 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) в 1мл розчину - 0,0002г. При відповідності розчину вищевказаним показникам проводять попередню стерилізуючу фільтрацію через патронні фільтри з порогом затримки 1мкм,

після чого - стерилізуючу фільтрацію через патронні фільтри з порогом затримки 0,22мкм. Проведення стерилізуючої фільтрації із застосуванням патронних фільтрів дозволяє затримати мікроорганізми та дрібні частки компонентів, що не розчинились, які можуть бути основою для утворення осаду.

Розчин при відсутності механічних включень розливають в скляні пляшки місткістю 100, 200 або 400мл, закупорюють гумовими пробками та герметизують алюмінієвими ковпачками. Пляшки з розчином препарату стерилізують у паровому стерилізаторі при температурі 105°-121°С, тиску 0,025-0,035МПа протягом 30 хвилин. Стерильні пляшки з препаратом, після перегляду на механічні включення, етикетують та упаковують у пачки. Для отримання сертифікату якості проводять контроль даного препарату відповідно до АНД по всіх показниках. Після отримання сертифікату якості на готову продукцію його передають на склад, після чого він поступає споживачу.

В якості вихідної сировини використовують такі компоненти:

- натрію гідрокарбонат
(ГФ Х, стор.430, ДСТУ 4201-79 х.ч., ч.д.а.);
- динатрієву сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти
(ФС 42 У-2-37-95 або ДСТУ 10652-73, х.ч.);
- воду для ін'єкцій
(ФС 42-2620-97).

Винахід проілюстрований наступними прикладами.

Приклад 1

Препарат для корекції кислотно-лужного стану одержують при мінімальному вмісті всіх його компонентів в межах зазначених інтервалів, в г/л:

Натрію гідрокарбонату	28,0
Динатрієвої солі етилендіамінтетраоцтової кислоти	0,1
Води для ін'єкцій	до 1л

В резервуар заливають 800мл води для ін'єкцій нагрітої до температури 80°С, охолоджують її до температури (20±5)°С, розчиняють 0,1г динатрієвої солі етилендіамінтетраоцтової кислоти (Трилону Б), після чого перемішують до повного розчинення протягом 20 хвилин, а потім додають 28,0г натрію гідрокарбонату і знов перемішують протягом 20-25 хвилин. Розчин в резервуарі доводять водою для ін'єкцій до 1л, ще раз перемішують протягом 10-15 хвилин, після чого проводять попередню стерилізуючу фільтрацію через патронні фільтри з порогом затримки 1мкм, а потім - стерилізуючу фільтрацію через патронні фільтри з порогом затримки 0,22мкм. Розчин при відсутності механічних включень розливають в скляні пляшки місткістю 100, 200 або 400мл, закупорюють гумовими пробками та герметизують алюмінієвими ковпачками. Пляшки з розчином препарату стерилізують у паровому стерилізаторі при температурі 105°-121°С, тиску 0,025-0,035МПа протягом 30 хвилин. Стерильні пляшки з препаратом, після перегляду на механічні включення, етикетують та упаковують у пачки. Для отримання сертифікату якості проводять контроль даного препарату відповідно до АНД по всіх показниках. Після отримання сертифікату якості на готову продукцію його передають на склад, після чого він поступає споживачу.

Розчин отриманого препарату являє собою прозору безбарвну рідину, без запаху, лужної реакції. Стабільність розчину перевірена в умовах стерилізації, а також при тривалому збереженні та методом прискореного старіння. До та після стерилізації, а також в процесі прискореного старіння проводився контроль прозорості та кольоровості розчину, а також кількісного вмісту діючої речовини препарату - натрію гідрокарбонату. Було встановлено, що лікувальні властивості препарату, що заявляється, залишаються стабільними після стерилізації та при його збереженні протягом 2 років, тобто підбір компонентів та їх кількісного вмісту повністю виконують поставлене у винаході завдання.

Приклад 2

Препарат одержують по схемі, як в прикладі 1, але кількісний вміст компонентів був середнім в межах зазначених інтервалів, в г/л:

Натрію гідрокарбонату	50,0
Динатрієвої солі етилендіамінтетраоцтової кислоти	0,3
Води для ін'єкцій	до 1л

Отриманий розчин являє собою прозору безбарвну рідину, без запаху, лужної реакції. Стабільність розчину перевірена в умовах стерилізації, а також при тривалому збереженні та методом прискореного старіння. До та після стерилізації, а також в процесі прискореного старіння проводився контроль прозорості та кольоровості розчину, а також кількісного вмісту діючої речовини препарату - натрію гідрокарбонату. Було встановлено, що лікувальні властивості препарату, що заявляється, залишаються стабільними після стерилізації та при його збереженні протягом 2 років, тобто підбір компонентів та їх кількісного вмісту повністю виконують поставлене у винаході завдання.

Приклад 3

Препарат одержують по схемі, як в прикладі 1, але кількісний вміст компонентів був максимальним в межах зазначених інтервалів, в г/л:

Натрію гідрокарбонату	72,0
Динатрієвої солі етилендіамінтетраоцтової кислоти	0,5
Води для ін'єкцій	до 1л

Отриманий розчин також являє собою прозору безбарвну рідину, без запаху, лужної реакції. Стабільність розчину перевірена в умовах стерилізації, а також при тривалому збереженні та методом прискореного старіння. До та після стерилізації, а також в процесі прискореного старіння проводився контроль прозорості та кольоровості розчину, а також кількісного вмісту діючої речовини препарату - натрію гідрокарбонату. Було встановлено, що лікувальні властивості препарату, що заявляється, залишаються стабільними після стерилізації та при його збереженні протягом 2 років, тобто підбір компонентів та їх кількісного вмісту повністю виконують поставлене у винаході завдання.

Для з'ясування клінічної ефективності отриманий препарат був застосований в комплексній терапії 30 хворих з дихальним ацидозом при загостренні бронхіальної астми. Дослідження проводились на клінічній базі відділення діагностики, терапії та клінічної фармакології захворювань легень Інституту фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського АМН України. Пацієнти приймали препарат внутрішньовенно, крапельно (по 100мл 2 рази на добу) протягом 3-х днів. Критерієм ефективності інфузійної лікарської форми даного препарату була позитивна динаміка показників кислотно-лужного стану крові, тобто достовірне зміщення рН крові у лужну сторону, достовірне збільшення буферної ємності крові. Проведеними дослідженнями встановлено, що при застосуванні натрію гідрокарбонату 4% розчину для інфузій у 30 (100%) хворих спостерігалась нормалізація показників кислотно-лужного стану крові (див. табл.).

Таблиця

Показники	До лікування	Після лікування
рН крові	7,0±0,2	7,4±0,3
PaCO ₂ , мм. рт.ст.	50,0±3,4	40,1±3,2
SB, ммоль/л	29,1±2,2	22,2±2,4
BB, ммоль/л	45,2±2,7	41,4±2,4
BE, ммоль/л	+3,3±0,1	+2,3±0,2

Досліджуваний препарат добре переносився пацієнтами, давав позитивний клінічний ефект, можливих ускладнень та побічної дії не спостерігалось.

Важливо підкреслити, що в процесі дослідження не було відмічено індивідуальної непереносимості засобу, що свідчить про низьку його токсичність.

Результати вивчення ефективності та переносності засобу показали, що натрію гідрокарбонат є ефективним препаратом для корекції кислотно-лужного стану крові у хворих на бронхіальну астму у фазі загострення, у яких спостерігався дихальний ацидоз. Він добре переноситься хворими, не викликає патологічних змін лабораторних показників клінічного обстеження хворих, у хворих не спостерігалось токсичних проявів дії препарату. Відсутність побічних явищ та негативних ефектів при застосуванні запропонованого препарату дозволяє вважати випробуваний режим лікування безпечним.

Таким чином, проведеними дослідженнями встановлено, що одержаний препарат для корекції кислотно-лужного стану повною мірою виявляє свої лікарські властивості саме в межах обраних компонентів та їх кількісного співвідношення, що заявляються; інфузійна лікарська форма даного препарату зберігає стабільність та необхідний рівень якості, тобто залишається прозорою та безбарвною до та після стерилізації, а також при збереженні у формі розчину тривалий час (протягом 2 років).