



УКРАЇНА

(19) UA (11) 77358 (13) C2
(51) МПК (2006)
A61K 33/14
A61K 9/08

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ РОЗЧИНУ РІНГЕРА-ЛОККА ДЛЯ ІНФУЗІЙ

1

(21) а200507052

(22) 15.07.2005

(24) 15.11.2006

(46) 15.11.2006, Бюл. № 11, 2006 р.

(72) Курищук Костянтин Васильович, Рядська Лариса Семенівна

(73) ЗАКРИТЕ АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО "БІО-ФАРМА", Курищук Костянтин Васильович, Рядська Лариса Семенівна

(56) UA 42917 A, 15.11.2001

EP 0439643 A1, 07.08.1991

US 6387612 B1, 14.05.2002

Белова О.И., Карчевская В.В. и др. Технология изготовления стерильных растворов в условиях аптек. - М.: Медицина, 1982. - С. 82-91

(57) 1. Спосіб одержання розчину Рінгера-Локка для інфузій, що включає послідовне розчинення у очищеній воді при перемішуванні попередньо

2

прожареного хлориду натрію, хлориду калію, хлориду кальцію і глюкози, розчинення в одержаній суміші при перемішуванні гідрокарбонату натрію, стерилізуючу фільтрацію розчину та розлив у ємності розчину, який **відрізняється** тим, що при розчиненні хлориду натрію, хлориду калію, хлориду кальцію і глюкози використовують воду з температурою 19,5-25,5°C, а для стерилізуючої фільтрації розчину використовують мембранні фільтри з розміром пор 0,45-0,22 мкм.

2. Спосіб за п.1, який відрізняється тим, що як очищену воду використовують воду для ін'єкцій.

3. Спосіб за п.1, який **відрізняється** тим, що рН розлитого у ємності розчину - 6,5-7,5.

4. Спосіб за п.1, який **відрізняється** тим, що розлитий у ємності розчин автоклавують при температурі 110°C протягом 20 хвилин.

Винахід відноситься до фармацевтичної промисловості, зокрема, до фізіологічного розчину Рінгера-Локка, і може бути використаний у медичній практиці при необхідності введення до організму людини кровозамінної рідини та інших випадках.

При різних патологічних станах, що супроводжуються крововтратою, порушенням водно-електролітного балансу і кислотно-лужного стану організму, виникає потреба у введенні до кров'яного русла значних об'ємів кровозамінної рідини, зокрема, розчину Рінгера-Локка.

Розчин Рінгера-Локка збагачений іонами K^+ і Ca^{2+} , містить вуглекислий газ, а також енергетичне джерело - глюкозу. Особливістю виготовлення цього розчину є обережне змішування натрію гідрокарбонату і розчину інших інгредієнтів для запобігання втрати вуглекислоти при додаванні натрію гідрокарбонату та намагання зменшити утворення 5-оксиметилфурфуролу при його одержанні.

Відомий спосіб одержання розчину Рінгера-Локка, що включає роздільне виготовлення стерильного розчину натрію гідрокарбонату і стерильно-

го розчину решти інгредієнтів: натрію хлориду, калію хлориду, кальцію хлориду і глюкози [О.Белова, В.Карчевская и др. Технология изготовления стерильных растворов в условиях аптек. - М.: Медицина, 1982, с.290] [1]. Для виготовлення стерильного розчину натрію гідрокарбонату використовують половину від необхідної кількості апірогенної води, в якій розчиняють натрій гідрокарбонат підвищеної чистоти, розчинення проводять у закритій посудині при температурі не вище 15-20°C, уникаючи збівування розчину. Після фільтрування розчин натрію гідрокарбонату розливають у флакони, укупорюють і стерилізують текучою парою при 100°C протягом 30 хвилин або при 119-120°C протягом 8-12 хвилин. У решті апірогенної води розчиняють натрію хлорид, глюкозу і хлориди калію і кальцію (останній беруть у формі концентрату каплями). Одержаний розчин стерилізують текучою парою. Перед використанням розчини зливаються.

Недоліком відомого способу є його нетехнологічність, пов'язана з необхідністю приготування двох розчинів, що змішуються перед вживанням,

(13) C2

(11) 77358

(19) UA

короткий термін зберігання - після змішування одержаний розчин Рінгера-Локка має бути використаний протягом доби.

Найбільш близьким є спосіб одержання розчину Рінгера-Локка для інфузій, що включає послідовне розчинення у очищеній воді при перемішуванні попередньо прожареного натрію хлориду, калію хлориду, кальцію хлориду і глюкози, розчинення у одержаній суміші при перемішуванні гідрокарбонату натрію, стерилізуючу фільтрацію розчину та наступну стерилізацію розлитого у ємності розчину [UA, деклараційний патент №42917 А, кл. A01N25/30, 31/00] [2]. У відомому способі розчинення натрію хлориду, калію хлориду, кальцію хлориду і глюкози здійснюють при температурі води 55-65°C, після чого одержаний розчин доводять до 100°C, кип'ятять протягом 15 хвилин, охолоджують, розчиняють регламентовану кількість натрію гідрокарбонату, перемішують та здійснюють стерилізуючу фільтрацію розчину і розлив у ємності розчину.

Недоліком відомого способу одержання розчину Рінгера-Локка для інфузій є утворення в розчині підвищеної кількості 5-оксиметилфурфуролу, що знижує його якість і може бути небезпечним при застосуванні. Кількість 5-оксиметилфурфуролу у розчині Рінгера-Локка, одержаного за відомим способом становить 0,12мг/мл.

Задачею винаходу є удосконалення способу одержання розчину Рінгера-Локка для інфузій, в якому за рахунок температурних режимів та використання мембранних фільтрів зменшується утворення 5-оксиметилфурфуролу у розчині.

Поставлена задача вирішується запропонованим способом одержання розчину Рінгера-Локка для інфузій, що включає послідовне розчинення у очищеній воді при перемішуванні попередньо прожареного натрію хлориду, калію хлориду, кальцію хлориду і глюкози, розчинення у одержаній суміші при перемішуванні гідрокарбонату натрію, стерилізуючу фільтрацію розчину та розлив розчину у ємності, в якому для розчинення натрію хлориду, калію хлориду, кальцію хлориду і глюкози використовують воду з температурою 19,5-25,5°C, а для стерилізуючої фільтрації розчину використовують мембранні фільтри з розміром пор 0,22мкм. Як очищену воду використовують воду для ін'єкцій. Водневий показник рН розчину підтримують у межах 6,5-7,5. Розлитий у ємності розчин автоклавує при температурі 110°C протягом 20 хвилин.

Експериментально нами було встановлено, що розчинення солей натрію хлориду, калію хлориду, кальцію хлориду і глюкози при температурі 19,5-25,5°C, наступне розчинення у одержаній суміші при перемішуванні гідрокарбонату натрію та здійснення стерилізуючої фільтрації з використанням мембранних фільтрів з розміром пор 0,22мкм приводить до зменшення утворення 5-оксиметилфурфуролу у розчині, що дозволяє підвищити стабільність і якість препарату.

Спосіб реалізується наступним чином.

Прожарюють натрій хлорид при температурі 180°C протягом 60 хвилин.

До підготовленого реактору за допомогою вакууму завантажують очищену воду. Як очищену

воду використовують воду для ін'єкцій, температура води - 19,5-25,5°C.

У дозувальній ємності зважують задану кількість прожареного натрію хлориду, калію хлориду, кальцію хлориду, глюкози і гідрокарбонату натрію. До реактора при постійному перемішуванні завантажують відмірені кількості зазначених компонентів у такій послідовності: натрій хлорид, калій хлорид, кальцій хлорид, глюкоза. Одержану суміш перемішують протягом 30 хвилин, потім довантажують натрій гідрокарбонат і перемішують протягом 20-25 хвилин до повного розчинення солей. Об'єм доводять водою для ін'єкцій до розрахункової кількості і знову перемішують протягом 10-15 хвилин.

Одержаний розчин контролюють за зовнішнім виглядом, водневим показником рН, та складом і подають на стерилізуючу фільтрацію. Для стерилізуючої фільтрації використовують мембранні фільтри з розміром пор 0,22мкм. Після стерилізуючої фільтрації розчин розливають у ємності, зокрема флакони. Водневий показник рН розлитого розчину становить 6,5-7,5.

Розлитий у ємності розчин автоклавує при температурі 110°C протягом 20 хвилин.

Приклад 1.

До реактору завантажили 480л води для ін'єкцій. Температура води - 20°C. Потім при постійному перемішуванні до реактора завантажили, кг/л: натрій хлорид - 4,5, калій хлорид - 0,102, кальцій хлорид - 0,105, глюкоза - 0,550. Одержану суміш перемішали протягом 30 хвилин, потім довантажили натрій гідрокарбонат - 0,101 і перемішали протягом 20 хвилин до повного розчинення солей. Об'єм довели водою для ін'єкцій до 500л і знову перемішали протягом 15 хвилин.

Розчин має склад:

глюкоза - 0,0009г/мл, кальцій-іон - 0,035мг/мл, калій-іон - 0,05мг/мл, натрій-іон - 3,248мг/мл, хлор-іон - 5,059мг/мл.

Водневий показник рН - 6,5.

Розчин стерилізували фільтрацією, для чого використовували мембранні фільтри з розміром пор 0,45мкм.

Розлитий у ємності розчин автоклавували при температурі 110°C протягом 20 хвилин.

Одержали прозорий безбарвний розчин Рінгера-Локка для інфузій.

Має склад: глюкоза - 0,0009г/мл, кальцій-іон - 0,035мг/мл, калій-іон - 0,05мг/мл, натрій-іон - 3,248мг/мл, хлор-іон - 5,059мг/мл.

Вміст 5-оксиметилфурфуролу - 0,05мг/мл. Водневий показник рН - 6,5.

Приклад 2.

До реактору завантажили 480л води для ін'єкцій. Температура води - 25,5°C. Потім при постійному перемішуванні до реактора завантажили, кг/л: натрій хлорид - 4,5, калій хлорид - 0,102, кальцій хлорид - 0,105, глюкоза - 0,550. Одержану суміш перемішали протягом 30 хвилин, потім довантажили натрій гідрокарбонат - 0,101 і перемішали протягом 20 хвилин до повного розчинення солей. Об'єм довели водою для ін'єкцій до 500л і знову перемішали протягом 15 хвилин.

Розчин має склад: глюкоза - 0,0009г/мл, кальцій-іон - 0,035мг/мл, калій-іон - 0,05мг/мл, натрій-

5

іон - 3,248мг/мл, хлор-іон - 5,059мг/мл.

Водневий показник рН - 7.

Розчин стерилізували фільтрацією, для чого використовували мембранні фільтри з розміром пор 0,22мкм.

Розлитий у ємності розчин автоклаували при температурі 110°C протягом 20 хвилин.

Одержали прозорий безбарвний розчин Рінгера-Локка для інфузій. Має склад: глюкоза -

77358**6**

0,0009г/мл, кальцій-іон - 0,035мг/мл, калій-іон - 0,05мг/мл, натрій-іон - 3,248мг/мл, хлор-іон - 5,059мг/мл.

Вміст 5-оксиметилфурфурола - 0,04мг/мл. Водневий показник рН - 7.

Таким чином, запропонований спосіб дозволяє одержати розчин Рінгера-Локка для інфузій, в якому зменшена кількість утвореного 5-оксиметилфурфурола.