



УКРАЇНА

(19) UA (11) 42917 (13) A

(51) 7 A01N25/30, 31/00

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

(54) РОЗЧИН ДЛЯ КОРЕКЦІЇ ВОДНО-СОЛЬОВОГО ТА ЕЛЕКТРОЛІТНОГО БАЛАНСУ КРОВІ І СПОСІБ ЙОГО ПРОМИСЛОВОГО ВИГОТОВЛЕННЯ

(21) 99010207

(22) 14.01.1999

(24) 15.11.2001

(33) UA

(46) 15.11.2001, Бюл. № 10, 2001 р.

(72) Алмакаєва Людмила Григорівна, Затула Євгенія Іванівна, Шевченко Ірина Василівна, Науменок Людмила Григорівна, Бігунова Наталія Власівна, Георгієвський Віктор Петрович, Рядська Лариса Семенівна, Баранова Марина Дмитрівна, Вихованюк Іван Васильович

(73) Вихованюк Іван Васильович, UA

(57) 1. Розчин для корекції водно-сольового та електролітного балансу крові у вигляді лікарського засобу, який включає калій хлорид, кальцій хлорид, натрій гідрокарбонат, глюкозу, воду для ін'єкцій, який **відрізняється** тим, що засіб має такий іонний склад, мМ/л:

Ca <sup>++</sup>	1,8-2,8
K <sup>+</sup>	2,7-5,8
Na <sup>+</sup>	130-156
Cl <sup>-</sup>	97-160
глюкоза	1,0-5,0.

2. Спосіб промислового виготовлення розчину для корекції водно-сольового та електролітного балансу крові, який включає підготовку компонентів лікарського засобу, завантаження реактора з мішалкою складними компонентами лікарського засобу, перемішування компонентів, фільтрацію, контроль якості, який **відрізняється** тим, що у реактор подають воду для ін'єкцій, нагрівають до температури 55°C-65°C, перемішують, завантажують натрій хлорид, калій хлорид, кальцій хлорид і глюкозу, перемішують вміст реактора, доводять розчин до 100°C і кип'ятять протягом 15 хвилин, потім розчин охолоджують, розчиняють регламентовану кількість натрію гідрокарбонату і перемішують.

3. Спосіб виготовлення розчину для корекції водно-сольового та електролітного балансу крові за п. 2, який **відрізняється** тим, що перед завантаженням натрію хлориду до реактора, його прожарюють у сушильній шафі при температурі 180°C протягом однієї години.

4. Спосіб виготовлення розчину для корекції водно-сольового та електролітного балансу крові за пп. 2, 3, який **відрізняється** тим, що вміст реактора після додавання натрію гідрокарбонату перемішують не менш 15 хвилин.

5. Спосіб виготовлення розчину для корекції водно-сольового та електролітного балансу крові за одним з пп. 1-4, який **відрізняється** тим, що після перемішування всіх компонентів доводять вміст реактора до регламентованого об'єму.

6. Спосіб виготовлення розчину для корекції водно-сольового та електролітного балансу крові за одним з пп. 2-5, який **відрізняється** тим, що вміст реактора доводять до регламентованого об'єму водою для ін'єкцій.

7. Спосіб виготовлення розчину для корекції водно-сольового та електролітного балансу крові за одним з пп. 2-6, який **відрізняється** тим, що отриманий розчин перемішують менш 15 хвилин.

8. Спосіб виготовлення розчину для корекції водно-сольового та електролітного балансу крові по одному з пп. 2-7, який **відрізняється** тим, що відбирають середню пробу для контролю якості отриманого розчину.

9. Спосіб виготовлення розчину для корекції водно-сольового та електролітного балансу крові за одним з пп. 2-8, який **відрізняється** тим, що фільтрацію проводять попередню та стерильну.

10. Спосіб виготовлення розчину для корекції водно-сольового та електролітного балансу крові за одним з пп. 2-9, який **відрізняється** тим, що фільтрацію проводять під тиском стисненого повітря.

11. Спосіб виготовлення розчину для корекції водно-сольового та електролітного балансу крові за одним з пп. 2-10, який **відрізняється** тим, що вміст компонентів у розчині регулюють додаванням у розчин розрахованої кількості води для ін'єкцій або розрахованої кількості субстанцій з подальшим перемішуванням протягом 15 хвилин.

12. Спосіб виготовлення розчину для корекції водно-сольового та електролітного балансу крові за одним з пп. 2-11, який **відрізняється** тим, що регулюють рН додаванням хлористоводневої кислоти.

13. Спосіб виготовлення розчину для корекції водно-сольового та електролітного балансу крові за одним з пп. 2-12, який **відрізняється** тим, що проводять додаткову очистку обробкою розчину активованим вугіллям протягом 20 хвилин при температурі 18°C-22°C.

14. Спосіб підготовки обладнання для виготовлення розчину для корекції водно-сольового та електролітного балансу крові за одним з пп. 2-13, який

(19) UA (11) 42917 (13) A

**відрізняється** тим, що проводять контроль мікробної контамінації.

15. Спосіб підготовки обладнання для виготовлення розчину для корекції водно-сольового та електролітного балансу крові за одним з пп. 2-14, який **відрізняється** тим, що стерилізацію розчину проводять при температурі 110°C.

16. Спосіб підготовки обладнання для виготовлення розчину для корекції водно-сольового та елект-

ролітного балансу крові за одним з пп. 2-15, який **відрізняється** тим, що стерилізацію розчину проводять під тиском 0,045-0,050 МПа.

17. Спосіб підготовки обладнання для виготовлення розчину для корекції водно-сольового та електролітного балансу крові за одним з пп. 2-16, який **відрізняється** тим, що стерилізацію розчину проводять протягом 15 хвилин.

Винахід відноситься до фармацевтичної галузі, а саме до технології виготовлення лікарського засобу і його складу. Розчин призначений для корекції водно-сольового та електролітного балансу крові і для ліквідації дефіциту рідини в організмі людини, що виникає при дегідратації (тривала діарея) або у зв'язку з акумуляцією позаклітинної рідини у осередках великих опіків та травм, порожнинних операцій, перитоніту, при гострих масивних порушеннях кровообігу, при шоку, тяжкому перебігу післяопераційного періоду, токсичних отруєннях різної етіології.

Відомий розчин для корекції водно-сольового та електролітного балансу крові, який складається з натрію хлориду 9 г, натрію гідрокарбонату 0,2 г, кальцію хлориду і калію хлориду по 0,2 г, глюкози 1,0 г, води для ін'єкцій до 1 л. Це прозора рідина солонкуватого смаку, без запаху, рН 7,5-8,2. Однак, цей розчин має малий термін зберігання.

Препарат отримують шляхом змішування рівних об'ємів розчинів, кожен з яких готується окремо, при цьому один з цих розчинів є розчином натрію гідрокарбонату (рН 7,8-8,6), другий - розчин глюкози з хлоридами натрію, калію і кальцію (рН 5,-6,5).

Розчини готують таким чином:

У мірник-змішувач завантажують натрій хлорид, калій хлорид, кальцій хлорид і глюкозу. До вказаної суміші додають воду для ін'єкцій приблизно 2/3 об'єму і після повного розчинення компонентів додають воду для ін'єкцій до необхідного об'єму і перемішують. Таким же чином готують у окремій ємності розчин натрію гідрокарбонату.

Розчини зберігають при кімнатній температурі, при цьому термін зберігання кожного із розчинів не більш 1 місяця. Після змішування двох розчинів цей лікарський засіб має бути використаний протягом одного дня.

В основу винаходу поставлено завдання розробки стабільного розчину, який за своїм іонним складом найбільш близький до іонного складу крові і не перевищує максимально допустимі параметри іонного складу крові, та способу виготовлення лікарського засобу шляхом виконання послідовних технологічних операцій при відповідних режимах і параметрах для забезпечення тривалого терміну придатності, протягом якого засіб зберігає свою стабільність при зберіганні, і лікувального ефекту, що зумовлюється високою розчинністю отриманої речовини, та швидким всмоктуванням при внутрішньовенному введенні.

Для вирішення завдання розробки стабільного лікарського засобу - розчину для корекції водно-сольового та електролітного балансу крові, який

складається з натрію хлориду, калію хлориду, натрію гідрокарбонату, кальцію хлориду, глюкози і води для ін'єкцій, згідно з вирішенням, засіб має такий іонний склад, мМ/л:

Ca <sup>++</sup>	1,8-2,8
K <sup>+</sup>	2,7-5,8
Na <sup>+</sup>	130-156
Cl <sup>-</sup>	97-160
глюкоза	1,0-5,0.

Для вирішення поставленого завдання розробки способу виробництва лікарського засобу - розчину для корекції водно-сольового та електролітного балансу крові, який включає підготовку компонентів лікарського засобу, завантаження реактора складними компонентами лікарського засобу, розчинення, перемішування компонентів, фільтрацію, контроль якості, згідно з вирішенням, у реактор подають воду для ін'єкцій, нагрівають її до температури 55°C-65°C, вмикають мішалку, завантажують натрій хлорид, калій хлорид, кальцій хлорид і глюкозу, перемішують вміст реактора, доводять розчин до температури 100°C і кип'ятять протягом 15 хвилин, потім розчин охолоджують, розчиняють регламентовану кількість натрію гідрокарбонату і перемішують.

Перед завантаженням натрію хлориду до реактора його прожарюють у сушильній шафі при температурі 180°C протягом однієї години.

Вміст реактора після додання натрію гідрокарбонату перемішують не менш 15 хвилин, а після цього мішалку зупиняють і доводять вміст реактора до регламентованого об'єму.

Вміст реактора доводять до регламентованого об'єму водою для ін'єкцій, а потім знову перемішують розчин не менше 15 хвилин.

Відбирають середню пробу для контролю якості отриманого розчину.

Проводять фільтрацію попередню та стерильну.

Попередню та стерильну фільтрацію проводять під тиском, який створюється нагнітанням стисненого повітря.

Вміст компонентів у розчині регулюють додаванням у розчин розрахованої кількості води для ін'єкцій або розрахованої кількості субстанцій з подальшим перемішуванням протягом 15 хвилин.

Регулюють рН додаванням хлористоводневої кислоти.

Проводять додаткову очистку обробкою розчину активованим вугіллям протягом 20 хвилин при температурі 18°C-22°C.

При підготовці обладнання для виготовлення розчину для корекції водно-сольового та електролітного балансу крові, яка включає миття і стерилізацію знімних частин та обробку внутрішніх і зов-

нішніх поверхонь обладнання миючими і дезинфікуючими розчинами, згідно з рішенням, підготовку обладнання проводять після проведення технологічного процесу.

Знімні частини миють 0,05% розчином муючого засобу при температурі 60°C або содою кальцинованою, промивають водою питною, споліскують водою очищеною та водою для ін'єкцій.

Фільтри обладнання стерилізують при температурі 120°C протягом 45 хвилин під тиском 0,11 МПа.

Проводять контроль мікробної контамінації. Стерилізацію розчину проводять при температурі 110°C під тиском 0,045-0,050 МПа протягом 15 хвилин.

При підготовці пляшок для розливу розчину для корекції водно-сольового та електролітного балансу крові, яка включає миття, сушіння та стерилізацію пляшок, контроль якості миття та стерилізації, згідно з вирішенням, пляшки замочують у 0,5% розчині муючого засобу при температурі 50°C-60°C протягом однієї години, після цього цим же розчином споліскують, потім миють внутрішню поверхню, споліскують пляшки не менше 5-6 разів водою очищеною, потім споліскують водою очищеною фільтрованою не менше трьох разів, контролюють повноту споліскування.

Стерилізацію пляшок при підготовці для розливу розчину для корекції водно-сольового та електролітного балансу крові проводять при температурі 180°C протягом однієї години.

На стабільність лікарського засобу впливає послідовність завантаження інгредієнтів, дотримання температурного режиму розчинення інгредієнтів, створення оптимального значення pH розчину і чітке виконання режиму стерилізації.

Порушення вищевказаних умов призводить до розпаду глюкози і утворення надмірної кількості метилфурфуролу, від чого залежить якість та стабільність препарату.

Розчинення натрію хлориду, калію хлориду, кальцію хлориду і глюкози при температурі 50°C-60°C забезпечує повноту розчинення даних інгредієнтів, а дотримання температури 18°C-20°C при розчиненні натрію гідрокарбонату дозволяє витримати його стабільність у розчині і запобігає створенню продукту розпаду - вуглекислоти.

Для забезпечення стабільності препарату вибраний оптимальний режим стерилізації: при температурі 110°C протягом 15 хвилин, бо через те, що фармакопейний термічний метод стерилізації при 120°C може призвести до нестабільності препарату, а саме до збільшення вмісту метилфурфуролу, а стерилізація при температурі 100°C не гарантує стерильності препарату.

Запропонований розчин для корекції водно-сольового та електролітного балансу крові має такий іонний склад, ммоль/л:

Ca <sup>++</sup>	1,8-2,8
K <sup>+</sup>	2,7-5,8
Na <sup>+</sup>	130-156
Cl <sup>-</sup>	97-160
глюкоза	1,0-5,0.

Цей іонний склад наближений до іонного складу крові:

(див. Лифшиц В.М. "Биохимические анализы в клинике". М., 1998 г.) Na<sup>+</sup> - 130-156 мМ/л; K<sup>+</sup> - 3,4-5,3 мМ/л; Ca<sup>++</sup> - 2,3-2,75 мМ/л; Cl<sup>-</sup> - 97-108 мМ/л).

Наявність у практикуючого лікаря розчину для корекції водно-сольового та електролітного балансу крові з різним іонним вмістом дає можливість швидкої корекції водно-сольового та електролітного балансу крові за допомогою алгоритму в залежності від конкретних вихідних даних, що вкрай актуально в гострих ситуаціях при наданні хворому невідкладної допомоги.

Спосіб виготовлення розчину для корекції водно-сольового та електролітного балансу крові ілюструється такими схемами:

на фіг. 1 - зображена схема установки для виготовлення розчину для корекції водно-сольового та електролітного балансу крові;

на фіг. 2 - зображена схема виготовлення та фільтрації розчину для корекції водно-сольового та електролітного балансу крові.

Розчин для корекції водно-сольового та електролітного балансу крові виготовляють на установці, яка складається із реактора для приготування розчину 1 з якірною мішалкою 2 з підводкою води питної, води очищеної, води для ін'єкцій, сушильної шафи 3, фільтра попередньої очистки 4, збірника розчину 5, фільтра для фільтрації розчину 6, важелів 7, трубопроводів 8 і 9, автомата для розливання розчину у пляшки 10, автоклава для стерилізації пляшок з розчином 11.

Для приготування розчину для корекції водно-сольового та електролітного балансу крові для ін'єкцій беруть такі компоненти:

- натрій хлорид - NaCl у вигляді білих кубічних кристалів або білого кристалічного порошку без запаху з солоним смаком, який розчиняється у 3-х частинах води, слабо розчиняється у 95% спирті і містить не менше 99,5% натрію хлориду;

- калій хлорид - KCl, кристали без кольору і запаху або білий кристалічний порошок без запаху з солоним смаком, який розчиняється у 3-х частинах води, практично не розчиняється у 95% спирті. Вміст калію хлориду не менш 99,5%;

- кальцій хлорид - CaCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O, кристали без кольору та запаху з гірко-солоним смаком. Препарат гігроскопічний, на повітрі розпливається. Вміст кальцію хлориду не менше 98,0%;

- натрій гідрокарбонат - NaHCO<sub>3</sub>, білий кристалічний порошок без запаху з солоно-лужним смаком, стійкий на сухому повітрі, розчиняється у воді і практично не розчиняється у 95% спирті. Вміст натрію гідрокарбонату не менше 99,0%;

- глюкоза - C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>·H<sub>2</sub>O, дрібний кристалічний порошок білого кольору, без запаху з солодким смаком, легко розчиняється у воді, мало розчиняється у 96% спирті. Вміст глюкози не менше 99,0%.

Розчин для корекції водно-сольового та електролітного балансу крові готують ваго-об'ємним способом.

Спосіб виробництва розчину для корекції водно-сольового та електролітного балансу крові здійснюють таким чином:

У реактор 1 подають необхідну кількість води для ін'єкцій (близько 300,0 л), нагрівають до температури 55°C-65°C і при ввімкненій мішалці 2 завантажують 3,9800 кг натрію хлориду, який перед

завантаженням прожарюють у сушильній шафі 3 при 180°C протягом однієї години, 0,0884 кг калію хлориду, 0,0898 кг кальцію хлориду, 0,4862 кг глюкози. Розчин перемішують, доводять його температуру до 100°C і кип'ятять протягом 15 хвилин. Потім вміст реактора 1 охолоджують до температури 18°C-20°C і розчиняють 0,0889 кг натрію гідрокарбонату при перемішуванні протягом 15-20 хвилин, потім додають воду для ін'єкцій до об'єму 440,0 л і знову перемішують не менше 15 хвилин.

Далі здійснюють відбір проби виготовленого розчину препарату на відповідність показникам НТД. При необхідності коригують величину рН розчину до 6,8-7,2 0,1 М розчином хлористоводневої кислоти. При отриманні позитивних результатів аналізу розчину препарату проводять попередню та стерильну фільтрацію за допомогою мембранних фільтрів 4,6. Відфільтрований розчин розливають по 100 мл, 200 мл і 400 мл у відповідні скляні пляшки, які герметично закупорюють, стерилізують протягом 15 хвилин при температурі 110°C під тиском пари 0,045-0,050 МПа.

Установка для виготовлення розчину для корекції водно-сольового та електролітного балансу крові працює таким чином:

У підготовлений реактор 1 з мішалкою 2, оснащений мірним склом з дільниці водопідготовки по трубопроводу самопливом заливають близько 300,0 л води для ін'єкцій з температурою 50°C-60°C. При ввімкненій мішалці 2 через верхній люк завантажують інгредієнти розчину. В парову оболонку реактора 1 подають пару, тиск якої контролюють клапаном 3. Доводять температуру у реакторі до 100°C і кип'ятять протягом 15 хвилин. Далі вміст реактора 1 охолоджують до температури 18°C-22°C шляхом подання в оболонку реактора води питної холодної. Після цього завантажують у реактор 1 останній інгредієнт - натрій гідрокарбонат і перемішують вміст реактора не менше 15-20 хвилин. По закінченні часу розчинення вимикають мішалку 2 і доводять об'єм розчину водою для ін'єкцій до 440,0 л, контролюючи його за мірним склом, вмикають мішалку 2 і проводять перемішування не менше 15 хвилин.

Після приготування розчину з реактора проводять відбір проби на відповідність розчину показникам ТФС: зовнішній вигляд (прозора рідина без кольору), рН розчину від 6,8 до 7,2, вміст іонів кальцію в 1 мл від 0,033 до 0,0407 мг; вміст іонів калію в 1 мл від 0,095 до 0,116 мг; вміст іонів натрію в 1 мл від 3,236 до 3,955 мг; вміст іонів хлору в 1 мл від 5,058 до 6,182 мг; вміст глюкози в 1 мл розчину від 0,0009 до 0,0011 г.

При отриманні позитивних результатів аналізу розчин для корекції водно-сольового та електролітного балансу крові відправляють на фільтрацію.

При необхідності додаткової очистки розчину проводять його обробку активованим вугіллям марки ОУ-Б у кількості 0,3% до об'єму розчину протягом 20 хвилин при температурі 18°C-20°C.

Попередню фільтрацію здійснюють за допомогою фільтра-насадки 4 з металевої дрібної сітки, який надітий на кінець сифона, зануреного у реактор 1. Другий кінець сифона з'єднаний зі збірником розчину 5.

Стерильну фільтрацію проводять через пластинчастий фільтр 6, який заряджений фільтрувальними мембранами та попереднім фільтром.

Розчин з реактора 1 під тиском стисненого повітря приблизно 0,08 МПа подають через фільтр 4 у збірник 5. Потім зі збірника 5 під тиском стисненого повітря розчин поступає на фільтр 6 і далі на наповнення пляшок.

Після стерильної фільтрації відбирають пробу розчину для корекції водно-сольового та електролітного балансу крові на визначення прозорості та забарвленості.

Підготовка обладнання для виготовлення розчину для корекції водно-сольового та електролітного балансу крові включає миття і стерилізацію знімних частин та обробку внутрішніх і зовнішніх частин обладнання м'якими і дезинфікуючими розчинами, при цьому підготовку обладнання проводять після проведення технологічного процесу.

Знімні частини мийуть 0,05% розчином миючого засобу при температурі 60°C або содою кальцинованою, промивають водою питною, споліскують водою очищеною і водою для ін'єкцій.

Фільтри обладнання стерилізують при температурі 120°C протягом 45 хвилин під тиском 0,11 МПа.

Проводять контроль мікробної контамінації.

Підготовка пляшок для розливу розчину для корекції водно-сольового та електролітного балансу крові включає миття, сушіння, стерилізацію пляшок, контроль якості миття та стерилізації, при цьому пляшки замочують у 0,5% розчині миючого засобу при температурі 50°C-60°C протягом однієї години, потім цим же розчином споліскують, мийуть внутрішню поверхню, споліскують пляшки не менше 5-6 разів водою очищеною, потім споліскують водою очищеною фільтрованою не менше трьох разів, контролюють повноту споліскування.

При підготовці пляшок для розливу розчину для корекції водно-сольового та електролітного балансу крові стерилізацію проводять при температурі 180°C протягом однієї години.

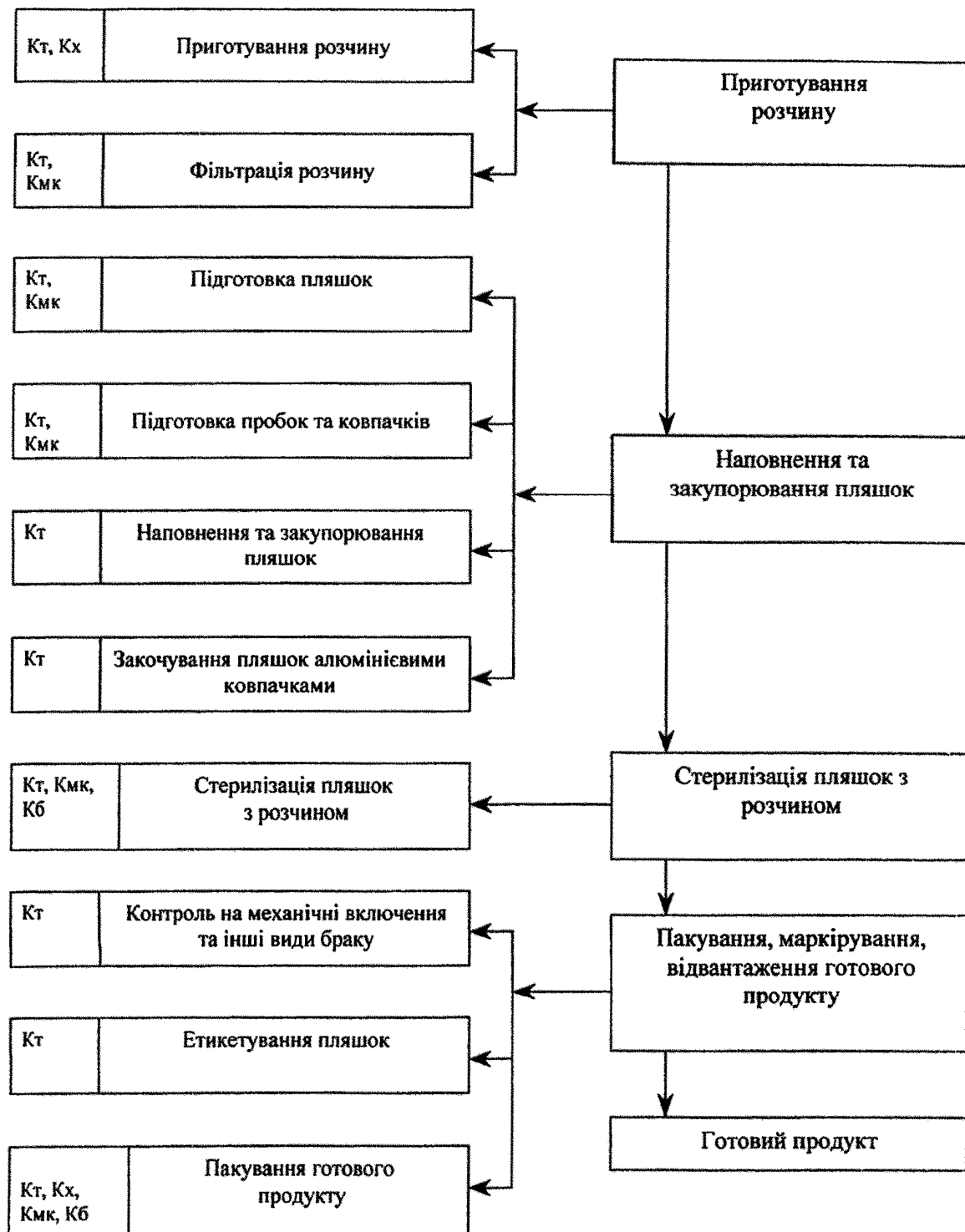
Кожну пляшку споліскують 5-6 разів водою очищеною з температурою 50°C-60°C, потім 2-3 рази проводять полоскання фільтрованою водою очищеною.

Якість фільтрованої води перевіряють на ступінь чистоти.

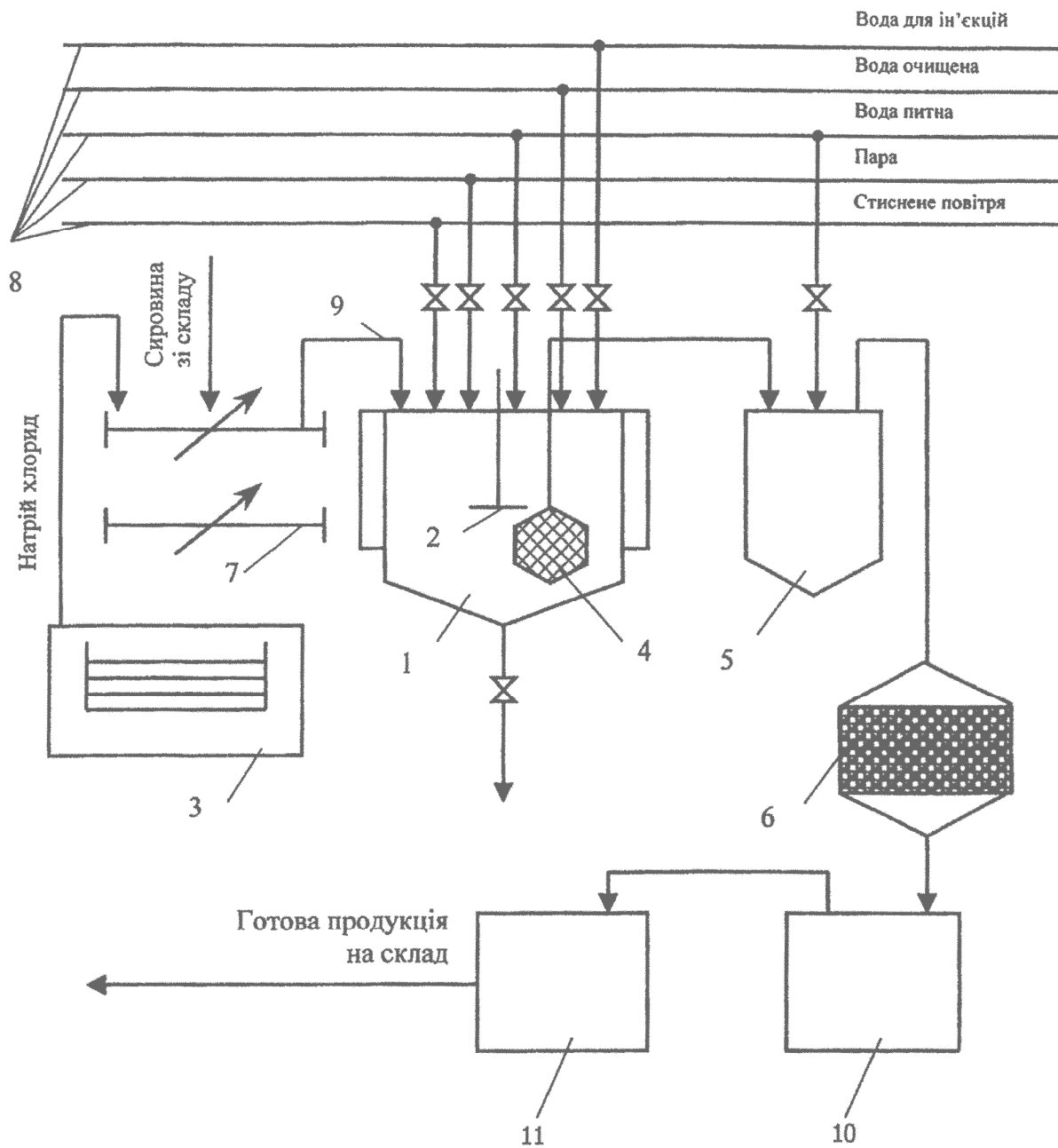
Пляшки наповнюють розчином для корекції водно-сольового та електролітного балансу крові за допомогою автомата 10, закривають пляшки з розчином гумовими пробками та алюмінієвими ковпачками. Далі пляшки з розчином подають на стерилізацію в автоклав 11. Стерилізацію проводять при температурі 110°C під тиском 0,045-0,050 МПа протягом 15 хвилин.

Простерилізовані пляшки з розчином для корекції водно-сольового та електролітного балансу крові контролюють на відповідність ТФС, при одержанні позитивного результату передають на пакування, маркування та відвантаження готової продукції.

Розчин з таким іонним складом може використовуватись при будь-якій патології, виконуючи при цьому універсальну керуючу роль водно-сольового і електролітного балансу в організмі людини.



Фіг. 1



Фіг. 2

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)  
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26  
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку \_\_\_\_\_ 2002 р. Формат 60x84 1/8.  
Обсяг \_\_\_\_\_ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. \_\_\_\_\_

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.  
(044) 268-25-22