



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0027097

(51)⁷ A61K 9/08; A61P 7/08; A61K 31/198; (13) B
A61K 31/215; A61K 31/355; A61K
31/375; A61K 31/4415; A61K 31/519;
A61K 31/593; A61K 31/7004; A61K
31/702; A61K 31/714; A61K 9/109;
A61K 31/07; A61K 31/122

(21) 1-2015-03666

(22) 28/11/2011

(62) 1-2013-02021

(86) PCT/JP2011/077392 28/11/2011

(87) WO2012/073891 07/06/2012

(30) 2010-265611 29/11/2010 JP

(45) 25/01/2021 394

(43) 25/02/2014 311A

(73) OTSUKA PHARMACEUTICAL FACTORY, INC. (JP)

115, Aza Kuguhara, Tateiwa, Muya-cho, Naruto-shi, Tokushima 772-8601, Japan

(72) TANI, Seiji (JP); MITSUMOTO, Yasuhiro (JP).

(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) CHẾ PHẨM TIÊM TRUYỀN

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm tiêm truyền được chứa trong hai ngăn được tách biệt bởi phần ngăn cách mà có thể được mở thông, trong đó ngăn thứ nhất chứa dịch truyền ngăn thứ nhất chứa đường và nhũ tương béo, ngăn thứ hai chứa dịch truyền ngăn thứ hai chứa axit amin và chất điện giải, dịch truyền ngăn thứ nhất gần như không chứa kali, và có áp suất thẩm thấu tương đối nằm trong khoảng từ 2,0 đến 3,0, dịch truyền ngăn thứ hai có nồng độ kali bằng hoặc thấp hơn 40mEq/l và áp suất thẩm thấu tương đối nằm trong khoảng từ 2,5 đến 3,5, và hỗn hợp của dịch truyền ngăn thứ nhất và ngăn thứ hai có nồng độ kali bằng hoặc lớn hơn 16mEq/l như được đo khi mở thông phần ngăn cách.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập tới chế phẩm tiêm truyền chứa đường, chất béo, axit amin, và chất điện giải. Cụ thể hơn, sáng chế đề xuất chế phẩm tiêm truyền, trong đó chế phẩm tiêm truyền này (chế phẩm tiêm truyền có mức calo cao) được chứa trong một đồ chứa có hai ngăn, trong đó ngăn thứ nhất chứa đường và nhũ tương béo, và ngăn thứ hai chứa axit amin và chất điện giải.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Chế phẩm tiêm truyền chứa đường, axit amin, và chất điện giải được chứa trong túi truyền dịch có hai ngăn là đã biết và được sử dụng rộng rãi để hỗ trợ dinh dưỡng cho bệnh nhân (xem tài liệu phi sáng chế 1).

Việc bổ sung đường khử và axit amin vào cùng một dung dịch gây ra phản ứng Maillard bất lợi và làm biến đổi dung dịch. Do đó, trong chế phẩm tiêm truyền, để ngăn ngừa phản ứng Maillard bị gây ra bởi đường khử và axit amin, dịch truyền chứa đường khử được đựng trong một ngăn của túi truyền dịch, và dịch truyền chứa axit amin được đựng riêng trong một ngăn khác. Tại thời điểm sử dụng, các dịch truyền được trộn bằng cách cho hai ngăn này nối thông với nhau và sau đó cho bệnh nhân sử dụng. Để thuận lợi cho quá trình trộn lẫn, nói chung, hai ngăn này được ngăn cách bởi một vách ngăn (ví dụ, màng dễ bóc) mà có thể được mở thông tại thời điểm sử dụng. Tuy nhiên, có trường hợp trong đó chỉ một dịch truyền được sử dụng cho bệnh nhân do quên mở thông hai ngăn. Lỗi này thường xuyên xảy ra. Do đó, khi chế phẩm tiêm truyền trong vật chứa có hai ngăn được sử dụng, điều rất quan trọng là đảm bảo cho bệnh nhân không bị ảnh hưởng bất lợi ngay cả trong trường hợp khi chỉ một dịch truyền chứa trong một ngăn được sử dụng do quên mở thông hai ngăn trước khi sử dụng.

Ví dụ, khi nồng độ kali trong một dịch truyền tương đối cao, bệnh nhân có thể bị tăng kali-huyết nếu dịch truyền này được sử dụng đơn lẻ. Để giải quyết vấn đề này, chế phẩm tiêm truyền trong đó kali được chứa riêng vào trong hai ngăn và nồng độ kali trong

mỗi dịch truyền được điều chỉnh đến 40mEq/l hoặc thấp hơn đã được nghiên cứu (tài liệu sáng chế 1).

Hơn nữa, đặc biệt khi dịch truyền được truyền vào trong tĩnh mạch ngoại vi, nếu áp suất thẩm thấu quá cao, điều đó có thể gây đau mạch hoặc viêm tĩnh mạch. Do đó, có mong muốn rằng dịch truyền có áp suất thẩm thấu thích hợp trước khi được trộn (tài liệu sáng chế 2).

Hơn nữa, khi chế phẩm tiêm truyền chứa đường, axit amin, và chất điện giải (chế phẩm tiêm truyền có mức calo cao) được sử dụng đơn lẻ trong một khoảng thời gian dài, nó có thể gây ra sự thiếu hụt axit béo thiết yếu. Sự phát triển tình trạng thiếu hụt axit béo thiết yếu có thể được phòng tránh bằng cách sử dụng nhũ tương béo phối hợp với chế phẩm tiêm truyền có mức calo cao. Hơn nữa, chất béo có giá trị calo cao so với trọng lượng, và thực tế là cũng có lợi ở chỗ, khác với đường, nó không gây ra tăng bài niệu thẩm thấu. Tuy nhiên, sau một khoảng thời gian dài sau khi dịch truyền điện giải và nhũ tương béo được trộn với nhau, kích thước của các giọt chất béo trở nên lớn hơn, dẫn tới nguy cơ gây nghẽn mạch máu bởi chất béo khi hỗn hợp được sử dụng. Do đó, chế phẩm tiêm truyền trong vật chứa có hai ngăn trong đó nhũ tương béo và chất điện giải được chứa trong các ngăn khác nhau và được trộn lẫn ở thời điểm sử dụng đã được phát triển.

Hơn nữa, đã biết rằng sự nhiễm axit có thể xảy ra khi sự thiếu hụt vitamin B1 xảy ra trong quá trình sử dụng dịch truyền có mức calo cao, và việc bổ sung vitamin là cần thiết để phòng ngừa nguy cơ này khi sử dụng dịch truyền có mức calo cao. Để tránh vấn đề này, chế phẩm tiêm truyền có mức calo cao chứa ba chất lỏng (các chất lỏng được chứa trong các ngăn lớn, trung bình và nhỏ) trong đó vitamin, ngoài đường, axit amin, và chất điện giải, được thêm vào trước được phát triển (ví dụ, chế phẩm tiêm truyền Fulcaliq). Chế phẩm tiêm truyền có mức calo cao được bào chế ở dạng mà chứa các dịch truyền có thành phần khác nhau trong các ngăn lớn, trung bình và nhỏ, xét về độ ổn định của các vitamin (cụ thể là các vitamin tan được trong chất béo). Tuy nhiên, chế phẩm tiêm truyền có ba ngăn cần có thêm thao tác trong quá trình sản xuất và sử dụng, do đó gây ra vấn đề về chi phí sản xuất và sử dụng. Hơn nữa, ví dụ, để đề phòng, tờ hướng dẫn sử dụng được đính kèm cùng

với chế phẩm tiêm truyền Fulcaliq hướng dẫn người sử dụng không trộn nhũ tương béo trong khi bào chế.

Như được mô tả ở trên, các kỹ thuật mà đã được đánh giá về các vấn đề khác nhau là hữu ích để giải quyết các vấn đề tương ứng; tuy nhiên, chế phẩm tiêm truyền mà đã giải quyết được tất cả các vấn đề vẫn cần được phát triển.

Tài liệu sáng chế 1: Công bố đơn yêu cầu cấp patent Nhật chưa xét nghiệm số 2004-189677.

Tài liệu sáng chế 2: Công bố đơn yêu cầu cấp patent Nhật chưa xét nghiệm số 2003-95937.

Tài liệu phi sáng chế 1: Japanese Pharmacology & Therapeutics, 24(10), 2151 (1996).

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm tiêm truyền có thể khắc phục được tất cả các vấn đề nêu trên.

Các tác giả sáng chế bất ngờ nhận thấy rằng các lợi ích sau đây có thể đạt được bằng cách sử dụng chế phẩm tiêm truyền bao gồm hai ngăn được tách biệt bởi phần ngăn cách mà có thể được mở thông, trong đó ngăn thứ nhất chứa dịch truyền ngăn thứ nhất chứa đường và nhũ tương béo, ngăn thứ hai chứa dịch truyền ngăn thứ hai chứa axit amin và chất điện giải, dịch truyền ngăn thứ nhất gần như không chứa kali và có áp suất thẩm thấu tương đối nằm trong khoảng từ 2,0 đến 3,0, dịch truyền ngăn thứ hai có nồng độ kali bằng 40mEq/l hoặc thấp hơn và áp suất thẩm thấu tương đối nằm trong khoảng từ 2,5 đến 3,5, và hỗn hợp của dịch truyền ngăn thứ nhất và dịch truyền ngăn thứ hai có nồng độ kali bằng 16mEq/l hoặc lớn hơn như được đo khi mở thông phần ngăn cách. Trong chế phẩm tiêm truyền này, phản ứng Maillard giữa axit amin và đường khử không xảy ra trong quá trình bảo quản, và kích thước hạt chất béo trong nhũ tương béo không gia tăng trong quá trình bảo quản. Ngay cả nếu chỉ một chế phẩm tiêm truyền được sử dụng, bệnh nhân không bị tăng kali-huyết, đau tĩnh mạch, hoặc viêm tĩnh mạch. Mặc dù thực tế là đây là chế phẩm tiêm truyền có hai ngăn, nhiều loại vitamin khác nhau có thể được đưa vào theo cách ổn định. Các tác giả sáng chế đã tiếp tục cải tiến và cuối cùng đã hoàn thành sáng chế.

Cụ thể hơn, sáng chế đề xuất các chế phẩm tiêm truyền được thể hiện trong các mục dưới đây.

Mục 1. Chế phẩm tiêm truyền gồm có hai ngăn riêng biệt được ngăn cách bởi phân ngăn cách mà có thể được mở thông, trong đó:

ngăn thứ nhất chứa dịch truyền ngăn thứ nhất bao gồm đường và nhũ tương béo;

ngăn thứ hai chứa dịch truyền ngăn thứ hai bao gồm axit amin và chất điện giải;

dịch truyền ngăn thứ nhất gần như không chứa kali, và có áp suất thẩm thấu tương đối nằm trong khoảng từ 2,0 đến 3,0;

dịch truyền ngăn thứ hai có nồng độ kali bằng 40mEq/l hoặc thấp hơn và áp suất thẩm thấu tương đối nằm trong khoảng từ 2,5 đến 3,5;

và hỗn hợp của dịch truyền ngăn thứ nhất và dịch truyền thứ hai có nồng độ kali bằng 16mEq/l hoặc lớn hơn như được đo khi mở thông phân ngăn cách.

Mục 2. Chế phẩm tiêm truyền theo mục 1, trong đó dịch truyền ngăn thứ nhất có độ pH nằm trong khoảng từ 4,5 đến 6,5, và dịch truyền ngăn thứ hai có độ pH nằm trong khoảng từ 6,0 đến 7,4.

Mục 3. Chế phẩm tiêm truyền theo mục 1 hoặc 2, trong đó tỷ lệ thể tích của dịch truyền ngăn thứ nhất với dịch truyền ngăn thứ hai nằm trong khoảng từ 3:2 đến 3:5.

Mục 4. Chế phẩm tiêm truyền theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 3, trong đó ngăn thứ nhất còn chứa vitamin B1.

Mục 5. Chế phẩm tiêm truyền theo mục 4, trong đó dịch truyền ngăn thứ nhất còn chứa vitamin A, vitamin B6, vitamin B12, vitamin D, vitamin E, và vitamin K, và dịch truyền ngăn thứ hai còn chứa vitamin C và vitamin B2.

Chế phẩm tiêm truyền theo sáng chế khắc phục được tất cả các vấn đề được nêu ở trên. Trong chế phẩm tiêm truyền, phản ứng Maillard giữa axit amin và đường khử không xảy ra trong quá trình bảo quản, và kích thước hạt chất béo trong nhũ tương béo không tăng trong quá trình bảo quản. Hơn nữa, thậm chí nếu chỉ một chế phẩm tiêm truyền được sử

dụng, bệnh nhân không bị tăng kali-huyết, đau mạch, hoặc viêm tĩnh mạch. Hơn nữa, vitamin B1 thêm vào được mong đợi là có tác dụng kìm hãm sự khởi phát của sự nhiễm toan. Hơn nữa, do chế phẩm tiêm truyền được chứa trong vật chứa có hai ngăn, trong đó các vitamin khác nhau, như các vitamin tan trong lipid, có thể được đưa vào, có thể giảm được thời gian và công sức cần thiết trong quá trình sản xuất và sử dụng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế được mô tả chi tiết hơn dưới đây.

Sáng chế đề xuất chế phẩm tiêm truyền bao gồm hai ngăn riêng biệt được ngăn bởi phần ngăn cách mà có thể được mở thông, trong đó ngăn thứ nhất chứa dịch truyền ngăn thứ nhất bao gồm đường và nhũ tương béo, và ngăn thứ hai chứa dịch truyền ngăn thứ hai bao gồm axit amin và chất điện giải.

Dịch truyền trong ngăn thứ nhất

Dịch truyền ngăn thứ nhất được sử dụng theo sáng chế bao gồm đường và nhũ tương béo.

Ví dụ về đường có thể được đưa vào dịch truyền ngăn thứ nhất bao gồm các đường khử như glucoza, fructoza, và maltoza; đường không khử như xylitol, sorbitol và glyxerol; v.v.. Trong số các đường này, đường khử là được ưu tiên, và glucoza là được đặc biệt ưu tiên, xét về việc kiểm soát mức glucoza trong máu, v.v.. Các đường này có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp hai hoặc nhiều đường với nhau.

Tốt hơn, nếu lượng đường trong dịch truyền ngăn thứ nhất nằm trong khoảng từ 70 đến 150g/l. Trong chế phẩm tiêm truyền theo sáng chế, tốt hơn nếu hỗn hợp của dịch truyền ngăn thứ nhất và dịch truyền ngăn thứ hai có thể có nồng độ đường nằm trong khoảng từ 50 đến 100g/l, và tốt hơn nữa là từ 50 đến 75g/l.

Để ngăn ngừa sự khởi phát của sự nhiễm axit trong liệu pháp sử dụng chế phẩm tiêm này, tốt hơn là vitamin B1 được đưa vào dịch truyền ngăn thứ nhất. Ví dụ về vitamin B1 có thể được đưa vào dịch truyền ngăn thứ nhất bao gồm thiamin clorua hydroclorua, thiamin mononitrat, prosultiamin, octotiamin, và các vitamin B1 tương tự.

Lượng vitamin B1 trong dịch truyền ngăn thứ nhất có thể, ví dụ, nằm trong khoảng từ 1,5 đến 10mg/l, và tốt hơn là từ 2 đến 8mg/l, dựa trên thiamin. Trong chế phẩm tiêm truyền theo sáng chế, tốt hơn là hỗn hợp của dịch truyền ngăn thứ nhất và dịch truyền ngăn thứ hai có nồng độ vitamin B1 nằm trong khoảng từ 1 đến 6mg/l, và tốt hơn nữa là từ 1,5 đến 4mg/l.

Nhũ tương béo được đưa vào dịch truyền ngăn thứ nhất là nhũ tương dầu trong nước được bào chế bằng cách phân tán dầu và/hoặc chất béo trong nước bằng cách sử dụng chất nhũ hóa. Nhũ tương béo có thể được bào chế theo phương pháp thông thường. Ví dụ, sau khi dầu và/hoặc chất béo, và chất nhũ hóa được thêm vào nước, hỗn hợp này được khuấy để tạo ra nhũ tương thô. Sau đó, nhũ tương thô được nhũ hóa bằng phương pháp thông thường, như phương pháp nhũ hóa ở áp suất cao.

Ví dụ về dầu và chất béo mà có thể được ưu tiên sử dụng bao gồm các dầu ăn được. Ví dụ cụ thể về các dầu ăn được bao gồm dầu thực vật (ví dụ, dầu đậu nành, dầu oliu, dầu hạt bông, dầu cây hoa rum, dầu ngô, dầu dừa, và dầu tía tô); dầu cá (ví dụ, dầu gan cá tuyết); triglyxerit của axit béo mạch trung bình (triglyxerit của axit béo có từ 8 đến 10 nguyên tử cacbon) (ví dụ, tên sản phẩm: PANACET (được sản xuất bởi NOF Corporation), ODO (được sản xuất bởi Nisshin Oil Mills, Ltd.), COCONARD (được sản xuất bởi Kao Corporation), Miglyol (được sản xuất bởi Mitsuba Trading Co., Ltd.)); các triglyxerit tổng hợp (ví dụ, 2-linoleoyl-1,3-dioctanoyl glyxerol (8L8), và 2-linoleoyl-1,3-didecanoyl-glyxerol (10L10)); và chất tương tự. Các dầu và chất béo này có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp hai hoặc nhiều dầu và chất béo.

Chất nhũ hóa có thể được chọn, ví dụ, từ các chất nhũ hóa được dụng khác nhau. Ví dụ cụ thể về chất nhũ hóa bao gồm phospholipit của lòng đỏ trứng (lexithin lòng đỏ trứng), phospholipit lòng đỏ trứng được hydro hóa, phospholipit đậu nành (lexithin đậu nành), phospholipit đậu nành được hydro hóa; chất hoạt động bề mặt không ion; và các chất nhũ hóa tương tự. Các chất nhũ hóa này có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp hai hoặc nhiều chất nhũ hóa.

Dầu và/hoặc chất béo được đặc biệt ưu tiên là dầu đậu nành. Chất nhũ hóa được đặc

biệt ưu tiên là phospholipit lòng đỏ trứng (lexithin lòng đỏ trứng). Lexithin, như lexithin lòng đỏ trứng, là được đặc biệt ưu tiên do nó có thể có tác dụng là nguồn phospho như được mô tả dưới đây.

Do nhũ tương béo dầu trong nước có thể được bào chế, lượng dầu và/hoặc chất béo và chất nhũ hóa được sử dụng để bào chế nhũ tương béo không bị giới hạn cụ thể. Dầu và/hoặc chất béo thường được sử dụng với lượng sao cho đạt được nồng độ nằm trong khoảng từ 0,5 đến 6% trọng lượng/thể tích, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 5% trọng lượng/thể tích, trong nhũ tương béo thu được. Hơn nữa, chất nhũ hóa thường được sử dụng với lượng sao cho đạt được nồng độ nằm trong khoảng từ 0,01 đến 2% trọng lượng/thể tích, và tốt hơn nữa là từ 0,05 đến 1% trọng lượng/thể tích, trong nhũ tương béo thu được.

Một ví dụ về phương pháp được đặc biệt ưu tiên để bào chế nhũ tương béo theo sáng chế được mô tả dưới đây. Cụ thể hơn, dầu và/hoặc chất béo và chất nhũ hóa được thêm vào nước, và ít nhất một chất được chọn từ glyxerol và glucoza cũng được thêm vào đó. Sau đó, hỗn hợp được khuấy để tạo ra nhũ tương thô. Tiếp theo, nhũ tương thô được nhũ hóa bằng phương pháp thông thường, như phương pháp nhũ hóa ở áp suất cao. Phương pháp nhũ hóa ở áp suất cao có thể được thực hiện, ví dụ, bằng cách cho nhũ tương thô đi qua máy nhũ hóa, như thiết bị đồng nhất Manton Gaulin, ở tốc độ nằm trong khoảng từ 20 đến 700kg/cm² trong khoảng từ 2 đến 50 lần, và tốt hơn là từ 3 đến 20 lần. Theo phương pháp này, do glyxerol và/hoặc glucoza có mặt trong quá trình nhũ hóa, phương pháp và thời gian bổ sung chúng không bị giới hạn. Ví dụ, glyxerol và/hoặc glucoza cũng có thể được thêm vào nhũ tương thô được điều chế bằng cách sử dụng dầu và/hoặc chất béo và chất nhũ hóa, và nhũ tương thô tạo ra có thể được nhũ hóa. Glyxerol và/hoặc glucoza thường được sử dụng với lượng sao cho đạt được nồng độ nằm trong khoảng từ 30 đến 70% trọng lượng/thể tích, và tốt hơn là từ 40 đến 60% trọng lượng/thể tích, trong nhũ tương béo thu được.

Nếu cần, các chất phụ gia khác nhau đã biết được thêm vào nhũ tương béo có thể được sử dụng. Ví dụ về các chất phụ gia như vậy bao gồm chất điều chỉnh độ pH. Ví dụ cụ

thể về chất điều chỉnh độ pH bao gồm axit như axit clohydric; kiềm như natri hydroxit và kali hydroxit; và các axit hữu cơ và các axit amin. Ví dụ về axit hữu cơ bao gồm axit axetic, axit lactic, axit xitric, axit malic, axit succinic, và các axit tương tự. Ví dụ về axit amin bao gồm L-histidin, L-lysin, và các axit amin tương tự. Trong số các chất này, các chất tan được trong dầu có thể được trộn trước vào thành phần dầu của nhũ tương. Chất tan trong nước có thể được trộn vào nước dùng để tiêm truyền, hoặc cho vào pha nước của nhũ tương béo thu được. Lượng chất phụ gia được sử dụng có thể được xác định một cách thích hợp, và có thể tương tự với các lượng thông thường đã biết.

Nhũ tương béo được đưa vào dịch truyền ngăn thứ nhất với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 6% trọng lượng/thể tích, tốt hơn là từ 1 đến 5% trọng lượng/thể tích, và tốt hơn nữa là từ 2 đến 5% trọng lượng/thể tích, dựa trên dầu và chất béo. Trong chế phẩm tiêm truyền theo sáng chế, hỗn hợp của dịch truyền ngăn thứ nhất và thứ hai chứa nhũ tương béo với nồng độ nằm trong khoảng từ 0,25 đến 6% trọng lượng/thể tích, tốt hơn là từ 0,5 đến 3% trọng lượng/thể tích, và tốt hơn nữa là từ 1 đến 2,5% trọng lượng/thể tích, dựa trên dầu và chất béo.

Dịch truyền ngăn thứ nhất có độ pH nằm trong khoảng từ 4,5 đến 6,5, và tốt hơn là từ 5,0 đến 6,5. Khi độ pH nằm trong khoảng nêu trên, nhũ tương béo và vitamin B trong dịch truyền ngăn thứ nhất có thể được làm ổn định. Độ pH của dịch truyền ngăn thứ nhất có thể được điều chỉnh bằng cách sử dụng chất điều chỉnh độ pH, như axit clohydric, axit axetic, axit axetic băng, axit lactic, axit malic, axit xitric, natri hydroxit, hoặc kali hydroxit. L-histidin cũng có thể được sử dụng làm chất ổn định độ pH.

Xét về sự gia tăng độ ổn định của vitamin B1, tốt hơn là dịch truyền ngăn thứ nhất có độ axit chuẩn độ được bằng 1 hoặc thấp hơn. Độ axit chuẩn độ được dùng để chỉ lượng (ml) của dung dịch nước natri hydroxit 0,1mol/l cần thiết để trung hòa 100ml dung dịch đến độ pH=7,4.

Nước cất dùng trong tiêm truyền có thể thường được sử dụng làm dung môi của dịch truyền ngăn thứ nhất.

Trong chế phẩm tiêm truyền theo sáng chế, thể tích chất lỏng của dịch truyền ngăn thứ nhất được xác định thích hợp theo tổng thể tích chất lỏng của chế phẩm tiêm truyền và thể tích chất lỏng của dịch truyền ngăn thứ hai.

Dịch truyền ngăn thứ nhất gần như không chứa kali. Cụm từ “gần như không chứa kali” có nghĩa là hợp chất chứa kali không được thêm vào.

Dịch truyền ngăn thứ nhất có áp suất thẩm thấu tương đối nằm trong khoảng từ 2,0 đến 3,0. Áp suất thẩm thấu tương đối như được sử dụng ở đây được dùng để chỉ tỷ lệ tương đối của áp suất thẩm thấu của nước muối sinh lý (nghĩa là, tỷ lệ tương đối với áp suất thẩm thấu của nước muối sinh lý xác định là 1). Áp suất thẩm thấu tương đối của dịch truyền được dùng để chỉ tỷ lệ tương đối với áp suất thẩm thấu của nước muối sinh lý, trừ khi có quy định khác.

Dịch truyền ngăn thứ hai

Dịch truyền ngăn thứ hai được sử dụng theo sáng chế chứa axit amin và chất điện giải.

Axit amin bất kỳ mà có thể được đưa vào dịch truyền axit amin với mục đích bổ sung dinh dưỡng cho cơ thể có thể được sử dụng dưới dạng axit amin được chứa trong dịch truyền ngăn thứ hai. Theo sáng chế, axit amin thường được sử dụng ở dạng axit amin tự do. Tuy nhiên, axit amin còn có thể được sử dụng ở dạng muối được dùng, este, dẫn xuất N-axyl hoặc dipeptit. Ví dụ về axit amin tự do có thể được đưa vào dịch truyền ngăn thứ hai bao gồm L-leuxin, L-isoleuxin, L-valin, L-lysin, L-threonin, L-tryptophan, L-metionin, L-phenylalanin, L-xystein, L-tyrosin, L-arginin, L-histidin, L-alanin, L-prolin, L-serin, glyxin, axit L-aspartic, axit L-glutamic, và các chất tương tự. Ví dụ về các muối của axit amin bao gồm muối của axit vô cơ như L-arginin hydroclorua, L-xystein hydroclorua, hydroclorua của axit L-glutamic, L-histidin hydroclorua, và L-lysin hydroclorua; các muối của axit hữu cơ như L-lysin axetat và L-lysin malat; v.v.. Ví dụ về các axit amin este bao gồm L-tyrosin metyl este, L-metionin metyl este, L-metionin etyl este, và các chất tương tự. Ví dụ về N-axyl axit amin bao gồm N-axetyl-L-xystein, N-axetyl-L-tryptophan, N-axetyl-

L-prolin, và các chất tương tự. Ví dụ về các axit amin dipeptit bao gồm L-tyrosyl-L-tyrosin, L-alanyl-L-tyrosin, L-arginyl-L-tyrosin, L-tyrosyl-L-arginin, và các chất tương tự. Cụ thể, xét về độ ổn định thì tốt hơn là L-xystein được đưa vào ở dạng axetylxcystein. Các axit amin như vậy có thể được sử dụng riêng rẽ, nhưng tốt hơn là được sử dụng ở dạng kết hợp hai hoặc nhiều axit amin, xét trên quan điểm bổ sung dinh dưỡng. Ví dụ, tốt hơn là đưa vào ít nhất là toàn bộ các axit amin thiết yếu (nghĩa là, 9 loại axit amin: L-leuxin, L-isoleuxin, L-valin, L-lysin, L-threonin, L-tryptophan, L-metionin, L-phenylalanin, và L-histidin).

Lượng axit amin trong dịch truyền ngăn thứ hai, ví dụ, có thể nằm trong khoảng từ 40 đến 120g/l, và tốt hơn nữa là từ 50 đến 100g/l, dựa trên tổng lượng axit amin tự do. Trong chế phẩm tiêm truyền theo sáng chế, hỗn hợp của dịch truyền ngăn thứ nhất và dịch truyền ngăn thứ hai tốt hơn là có nồng độ axit amin nằm trong khoảng từ 10 đến 50g/l, và tốt hơn nữa là từ 20 đến 30g/l, dựa trên tổng lượng axit amin tự do.

Hỗn hợp được ưu tiên của axit amin được đưa vào dịch truyền ngăn thứ hai, và tỷ lệ của chúng, ví dụ, là như sau, tính theo các axit amin tự do: L-leuxin: 5 đến 15g/l; L-isoleuxin: 3 đến 9g/l; L-valin: 3 đến 9g/l; L-lysin: 3 đến 12g/l; L-threonin: 1,2 đến 6g/l; L-tryptophan: 0,3 đến 3g/l; L-metionin: 0,6 đến 4,8g/l; L-phenylalanin: 1,8 đến 9g/l; L-xystein: 0,1 đến 1,8g/l; L-tyrosin: 0,06 đến 1,2g/l; L-arginin: 3 đến 12g/l; L-histidin: 1,2 đến 6g/l; L-alanin: 3 đến 9g/l; L-prolin: 1,2 đến 6g/l; L-serin: 0,6 đến 4,2g/l; glyxin: 1,2 đến 6g/l; axit L-aspartic: 0,12 đến 1,8g/l; và axit L-glutamic: 0,12 đến 1,8g/l.

Trong chế phẩm tiêm truyền theo sáng chế, tốt hơn là hỗn hợp của dịch truyền ngăn thứ nhất và dịch truyền ngăn thứ hai chứa axit amin với nồng độ như sau, tính theo axit amin tự do: L-leuxin: 3 đến 9g/l; L-isoleuxin: 1,5 đến 4,5g/l; L-valin: 1,5 đến 4,5g/l; L-lysin: 1,5 đến 5g/l; L-threonin: 0,6 đến 3g/l; L-tryptophan: 0,15 đến 1,5g/l; L-metionin: 0,3 đến 2,4g/l; L-phenylalanin: 0,85 đến 4,5g/l; L-xystein: 0,03 đến 0,9g/l; L-tyrosin: 0,03 đến 0,6g/l; L-arginin: 1,5 đến 5g/l; L-histidin: 0,6 đến 3g/l; L-alanin: 1,5 đến 4,5g/l; L-prolin: 0,6 đến 3g/l; L-serin: 0,3 đến 2,1g/l; glyxin: 0,6 đến 3g/l; axit L aspartic: 0,06 đến 0,9g/l; và axit L-glutamic: 0,06 đến 0,9g/l.

Chất điện giải được đưa vào dịch truyền ngăn thứ hai là chất điện giải được sử dụng

trong lĩnh vực tiêm truyền. Cụ thể hơn, đó là chất điện giải có mặt trong dịch cơ thể (ví dụ, máu và dịch ngoại bào), mà có thể được cho là chất điện giải quan trọng về mặt sinh lý. Ví dụ cụ thể về các chất điện giải như vậy bao gồm kali, canxi, natri, magie, phospho, kẽm, clo, và các chất tương tự. Trong chế phẩm tiêm truyền theo sáng chế, tốt hơn nếu các chất điện giải như vậy không được đưa vào dịch truyền ngăn thứ nhất. Cụ thể, mặc dù kali thường được đưa vào cả hai dịch truyền của chế phẩm tiêm truyền có hai ngăn để tránh nguy cơ sử dụng nồng độ kali cao, kali chỉ được đưa vào dịch truyền ngăn thứ hai trong chế phẩm tiêm truyền theo sáng chế.

Ví dụ về nguồn kali bao gồm kali clorua, kali axetat, kali xitrat, kali glyxerophosphat, kali sulfat, kali lactat, và các chất tương tự. Trong số chúng, kali glyxerophosphat là được ưu tiên do nó còn có tác dụng là nguồn phospho. Nguồn kali này có thể ở dạng hydrat. Kali được đưa vào với lượng sao cho đạt được nồng độ 40mEq/l hoặc thấp hơn (tốt hơn là nằm trong khoảng từ 25 đến 40mEq/l) trong dịch truyền ngăn thứ hai. Trong chế phẩm tiêm truyền theo sáng chế, hỗn hợp của dịch truyền ngăn thứ nhất và dịch truyền ngăn thứ hai có nồng độ kali bằng 16mEq/l hoặc lớn hơn (tốt hơn là nằm trong khoảng từ 16 đến 25mEq/l), và tốt hơn nữa là từ 16 đến 20mEq/l.

Ví dụ về nguồn canxi bao gồm các muối canxi như canxi gluconat, canxi clorua, canxi glyxerophosphat, canxi lactat, canxi pantothenat, và canxi axetat. Muối canxi có thể ở dạng hydrat (ví dụ, canxi gluconat hydrat). Canxi được đưa vào với lượng sao cho đạt được nồng độ 15mEq/l hoặc thấp hơn (tốt hơn là nằm trong khoảng từ 6 đến 12mEq/l) trong dịch truyền ngăn thứ hai. Trong chế phẩm tiêm truyền theo sáng chế, hỗn hợp của dịch truyền ngăn thứ nhất và dịch truyền ngăn thứ hai có nồng độ canxi bằng 9mEq/l hoặc thấp hơn (tốt hơn là từ 3 đến 6mEq/l).

Ví dụ về nguồn natri bao gồm muối natri như natri clorua, natri lactat, natri axetat, natri sulfat, natri glyxerophosphat, natri xitrat, và natri lactat. Khi phospho, và canxi và/hoặc magie được đưa vào chế phẩm tiêm truyền theo sáng chế, tốt hơn là natri xitrat được sử dụng làm nguồn natri để ngăn ngừa sự kết tủa của các thành phần này. Nguồn natri có thể ở dạng hydrat. Natri được đưa vào dịch truyền ngăn thứ hai ở nồng độ nằm trong

khoảng từ 50 đến 100mEq/l, và tốt hơn là từ 40 đến 80mEq/l trong dịch truyền ngăn thứ hai. Trong chế phẩm tiêm truyền theo sáng chế, tốt hơn là hỗn hợp của dịch truyền ngăn thứ nhất và dịch truyền ngăn thứ hai có nồng độ natri nằm trong khoảng từ 25 đến 50mEq/l, và tốt hơn là từ 30 đến 40mEq/l.

Ví dụ về nguồn magie bao gồm magie sulfat, magie clorua, magie axetat, và các chất tương tự. Nguồn magie có thể ở dạng hydrat. Lượng magie trong dịch truyền ngăn thứ hai, ví dụ, có thể nằm trong khoảng từ 1 đến 20mEq/l, và tốt hơn là từ 5 đến 15mEq/l, trong dịch truyền ngăn thứ hai. Trong chế phẩm tiêm truyền theo sáng chế, tốt hơn là hỗn hợp của dịch truyền ngăn thứ nhất và dịch truyền ngăn thứ hai có nồng độ magie nằm trong khoảng từ 0,5 đến 10mEq/l, và tốt hơn là từ 2 đến 6mEq/l.

Khi muối vô cơ được sử dụng làm nguồn phospho, canxi phosphat và magie phosphat có thể kết tủa. Do đó, tốt hơn là muối hữu cơ như natri glyxerophosphat hoặc kali glyxerophosphat, được sử dụng. Nếu lecithin được sử dụng làm chất nhũ hóa trong ngăn thứ nhất, thì lecithin còn có tác dụng như là nguồn phospho. Khi phospho được tạo ra từ lecithin có thể tạo ra lượng phospho đủ, thì sẽ không cần đưa phospho vào ngăn thứ hai, và không xảy ra sự kết tủa canxi phosphat, v.v., là được ưu tiên. Lượng phospho trong dịch truyền ngăn thứ hai, ví dụ, có thể nằm trong khoảng từ 0 đến 20mmol/l. Tốt hơn là, trong chế phẩm tiêm truyền theo sáng chế, hỗn hợp của dịch truyền ngăn thứ nhất và dịch truyền ngăn thứ hai có nồng độ phospho nằm trong khoảng từ 1 đến 20mmol/l, và tốt hơn nữa là từ 5 đến 10mmol/l.

Ví dụ về nguồn kẽm bao gồm kẽm sulfat, kẽm clorua, và các chất tương tự. Nguồn kẽm có thể ở dạng hydrat. Lượng kẽm trong dịch truyền ngăn thứ hai nằm trong khoảng từ 2,5 đến 15 μ mol/l. Trong chế phẩm tiêm truyền theo sáng chế, tốt hơn là hỗn hợp của dịch truyền ngăn thứ nhất và thứ hai có nồng độ kẽm nằm trong khoảng từ 1,5 đến 9 μ mol/l.

Ví dụ về nguồn clo bao gồm natri clorua, kali clorua, magie clorua, canxi clorua, và các chất tương tự. Lượng clo trong dịch truyền ngăn thứ hai, ví dụ, có thể nằm trong khoảng từ 50 đến 100mEq/l, và tốt hơn là từ 40 đến 80mEq/l. Trong chế phẩm tiêm truyền theo sáng chế, tốt hơn nếu hỗn hợp của dịch truyền ngăn thứ nhất và dịch truyền ngăn thứ

hai có nồng độ clo nằm trong khoảng từ 25 đến 60mEq/l, và tốt hơn nữa là từ 30 đến 40mEq/l.

Tốt hơn, nếu độ pH của dịch truyền ngăn thứ hai được điều chỉnh nằm trong khoảng từ 6,0 đến 7,4, và tốt hơn là từ 6,5 đến 7,2, bằng cách sử dụng chất điều chỉnh độ pH, nếu cần. Ví dụ về chất điều chỉnh độ pH có thể được sử dụng có thể là giống như được nêu ở trên cho dịch truyền ngăn thứ nhất. Cụ thể, tốt hơn là sử dụng axit xitric do nó có thể ức chế sự kết tủa của canxi phosphat. Khi dịch truyền ngăn thứ hai có độ pH nằm trong khoảng nêu trên, các axit amin có xu hướng trải qua các biến đổi hóa học như L-xystein và axit L-glutamic, có thể được làm ổn định. Hơn nữa, độ pH của hỗn hợp của dịch truyền ngăn thứ hai và dịch truyền ngăn thứ nhất có thể được duy trì trong khoảng tối ưu như được mô tả dưới đây.

Nước cất dùng trong tiêm truyền có thể được sử dụng làm dung môi trong dịch truyền ngăn thứ hai.

Trong chế phẩm tiêm truyền theo sáng chế, dịch truyền ngăn thứ hai có áp suất thẩm thấu tương đối nằm trong khoảng từ 2,5 đến 3,5.

Nếu cần, chế phẩm tiêm truyền theo sáng chế có thể chứa chất làm ổn định. Ví dụ về chất làm ổn định có thể được đưa vào chế phẩm tiêm truyền theo sáng chế bao gồm các sulfit như natri bisulfit. Để tránh sự phân hủy vitamin B1 được chứa trong dịch truyền ngăn thứ nhất, sulfit được đưa vào dịch truyền ngăn thứ hai. Lượng sulfit trong dịch truyền ngăn thứ hai, ví dụ, có thể nằm trong khoảng từ 20 đến 50mg/l.

Ngoài vitamin B1, các loại vitamin khác có thể được thêm vào chế phẩm tiêm truyền theo sáng chế. Các loại vitamin khác nhau có thể thêm một cách ổn định vào chế phẩm tiêm truyền trong vật chứa có hai ngăn mà không cần đưa chế phẩm tiêm truyền này vào trong vật chứa có ba hoặc bốn ngăn. Đây là một trong số các dấu hiệu đặc trưng của chế phẩm tiêm truyền theo sáng chế. Các vitamin được phân loại thành các vitamin tan trong nước và các vitamin tan trong chất béo. Trong chế phẩm tiêm truyền theo sáng chế, các vitamin tan trong chất béo được cho vào dịch truyền ngăn thứ nhất. Hơn nữa, các

vitamin tan trong nước có thể được cho vào dịch truyền ngăn thứ nhất hoặc dịch truyền ngăn thứ hai. Tuy nhiên, như được mô tả ở trên, vitamin B1 được cho vào dịch truyền ngăn thứ nhất.

Ví dụ về các vitamin tan trong nước được cho vào chế phẩm tiêm truyền theo sáng chế bao gồm các phức hợp vitamin B và vitamin C. Ngoài vitamin B1 (thiamin), ví dụ về các phức hợp vitamin B bao gồm vitamin B2 (riboflavin), vitamin B3 (niacin), vitamin B5 (axit pantothenic), vitamin B6, vitamin B7 (biotin), vitamin B9 (axit folic), và vitamin B12 (xyanocobalamin). Hơn nữa, ví dụ về các vitamin tan trong chất béo bao gồm vitamin A, vitamin D (cụ thể, cholecalciferol), vitamin E, và vitamin K.

Khi vitamin C (axit ascorbic) được thêm vào, nó có thể được cho vào dịch truyền ngăn thứ nhất hoặc dịch truyền ngăn thứ hai hoặc cả hai dịch truyền này. Tuy nhiên, tốt hơn nếu nó được cho vào dịch truyền ngăn thứ hai. Khi vitamin C được cho vào dịch truyền ngăn thứ hai, lượng vitamin C trong dịch truyền ngăn thứ hai, ví dụ, nằm trong khoảng từ 50 đến 500mg/l, và tốt hơn là từ 100 đến 400mg/l. Hơn nữa, trong chế phẩm tiêm truyền theo sáng chế, tốt hơn là nồng độ vitamin C trong hỗn hợp của dịch truyền ngăn thứ nhất và dịch truyền ngăn thứ hai được đặt đến mức thỏa mãn các khoảng giá trị sau đây: thường là nằm trong khoảng từ 25 đến 250mg/l, tốt hơn là từ 50 đến 200mg/l, và tốt hơn nữa là từ 40 đến 100mg/l.

Để làm vitamin B2, riboflavin, riboflavin natri phosphat, flavin mononucleotit, và các chất tương tự có thể được sử dụng. Khi vitamin B2 được thêm vào, nó có thể được cho vào dịch truyền ngăn thứ nhất hoặc dịch truyền ngăn thứ hai hoặc cả hai dịch truyền này. Tuy nhiên, tốt hơn là vitamin B2 và axit folic được cho vào các ngăn khác nhau để ngăn ngừa sự mất ổn định của axit folic được gây ra bởi phản ứng giữa vitamin B2 và axit folic. Ví dụ, khi axit folic được cho vào dịch truyền ngăn thứ nhất, tốt hơn là vitamin B2 được cho vào dịch truyền ngăn thứ hai. Khi vitamin B2 được cho vào dịch truyền ngăn thứ hai, lượng vitamin B2 trong dịch truyền ngăn thứ hai, ví dụ, nói chung nằm trong khoảng từ 2,5 đến 15mg/l, và tốt hơn là từ 4 đến 8mg/l, tính theo riboflavin. Hơn nữa, trong chế phẩm tiêm truyền theo sáng chế, tốt hơn nếu nồng độ vitamin B2 trong hỗn hợp của dịch truyền

ngăn thứ nhất và dịch truyền ngăn thứ hai ở mức thỏa mãn khoảng sau đây: thường là từ 0,5 đến 10mg/l, và tốt hơn là từ 0,5 đến 3mg/l, tính theo riboflavin.

Để làm vitamin B6, pyridoxin, muối của pyridoxin như pyridoxin hydroclorua, và các muối tương tự có thể được sử dụng. Khi vitamin B6 được thêm vào, nó có thể được cho vào dịch truyền ngăn thứ nhất hoặc dịch truyền ngăn thứ hai hoặc cả hai dịch truyền này. Tuy nhiên, vitamin B6 trở nên rất không ổn định với ánh sáng khi nó có mặt cùng với vitamin B2. Do đó, tốt hơn là vitamin B6 được cho vào dịch truyền không chứa vitamin B2. Khi vitamin B6 được cho vào dịch truyền ngăn thứ nhất, lượng vitamin B6 trong dịch truyền ngăn thứ nhất nói chung, ví dụ, nằm trong khoảng từ 2 đến 10mg/l, và tốt hơn là từ 2,5 đến 5mg/l, tính theo pyridoxin. Hơn nữa, trong chế phẩm tiêm truyền theo sáng chế, tốt hơn nếu nồng độ vitamin B6 trong hỗn hợp của dịch truyền ngăn thứ nhất và dịch truyền ngăn thứ hai được thiết lập ở mức thỏa mãn khoảng sau đây: nói chung là từ 1 đến 10mg/l, và tốt hơn là từ 1,5 đến 3,5mg/l, tính theo pyridoxin.

Khi axit folic được thêm vào, nó có thể được cho vào dịch truyền ngăn thứ nhất hoặc dịch truyền ngăn thứ hai hoặc cả hai dịch truyền này; tuy nhiên, tốt hơn là nó được cho vào dịch truyền ngăn thứ nhất. Khi axit folic được cho vào dịch truyền ngăn thứ nhất, lượng axit folic trong dịch truyền ngăn thứ nhất nói chung, ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,8mg/l, và tốt hơn là từ 0,2 đến 0,5mg/l. Hơn nữa, trong chế phẩm tiêm truyền theo sáng chế, tốt hơn là nồng độ axit folic trong hỗn hợp của dịch truyền được thiết lập ở mức thỏa mãn khoảng sau đây: nói chung là từ 0,1 đến 0,7mg/l, và tốt hơn là từ 0,2 đến 0,4mg/l.

Để làm vitamin B12, xyanocobalamin, hydroxocobalamin axetat, methylcobalamin, và các chất tương tự có thể được sử dụng. Khi vitamin B12 được thêm vào, nó có thể được cho vào dịch truyền ngăn thứ nhất hoặc dịch truyền ngăn thứ hai hoặc cả hai dịch truyền này; tuy nhiên, tốt hơn là nó được cho vào dịch truyền ngăn thứ nhất. Khi vitamin B12 được cho vào dịch truyền ngăn thứ nhất, lượng vitamin B12 trong dịch truyền ngăn thứ nhất, ví dụ, nằm trong khoảng từ 2 đến 10 μ g/l, và tốt hơn là từ 2,5 đến 5 μ g/l. Hơn nữa, trong chế phẩm tiêm truyền theo sáng chế, tốt hơn là nồng độ vitamin B12 trong hỗn hợp

của dịch truyền ngăn thứ nhất và dịch truyền ngăn thứ hai ở mức nằm trong khoảng sau đây: nói chung là từ 0,5 đến 10mg/l, và tốt hơn là từ 0,5 đến 3mg/l.

Để làm niacin, ví dụ, tốt hơn là, nicotinamit có thể được sử dụng. Khi niacin được thêm vào, nó có thể được cho vào dịch truyền ngăn thứ nhất hoặc dịch truyền ngăn thứ hai hoặc cả hai dịch truyền này; tuy nhiên, tốt hơn là nó được cho vào dịch truyền ngăn thứ hai. Khi niacin được cho vào dịch truyền ngăn thứ hai, lượng niacin trong dịch truyền ngăn thứ hai, ví dụ, nằm trong khoảng từ 10 đến 100mg/l, và tốt hơn là từ 20 đến 50mg/l. Hơn nữa, trong chế phẩm tiêm truyền theo sáng chế, tốt hơn là nồng độ niacin trong hỗn hợp của dịch truyền ngăn thứ nhất và dịch truyền ngăn thứ hai được thiết lập ở mức thỏa mãn khoảng sau đây: nói chung là từ 5 đến 50mg/l, và tốt hơn là từ 5 đến 20mg/l.

Về axit pantothenic, tốt hơn là panthenol có thể được sử dụng. Khi axit pantothenic được thêm vào, nó có thể được cho vào dịch truyền ngăn thứ nhất hoặc dịch truyền ngăn thứ hai hoặc cả hai dịch truyền này; tuy nhiên, tốt hơn là nó được cho vào dịch truyền ngăn thứ hai. Khi axit pantothenic được cho vào dịch truyền ngăn thứ hai, lượng axit pantothenic trong dịch truyền ngăn thứ hai, ví dụ, nằm trong khoảng từ 5 đến 30mg/l, và tốt hơn là từ 10 đến 20mg/l, trong trường hợp của panthenol. Hơn nữa, trong chế phẩm tiêm truyền theo sáng chế, tốt hơn là nồng độ panthenol trong hỗn hợp của dịch truyền ngăn thứ nhất và dịch truyền ngăn thứ hai ở mức thỏa mãn khoảng sau đây: nói chung là từ 2,5 đến 15mg/l, và tốt hơn là từ 5 đến 10mg/l.

Khi biotin được thêm vào, nó có thể được cho vào dịch truyền ngăn thứ nhất hoặc dịch truyền ngăn thứ hai hoặc cả hai dịch truyền này; tuy nhiên, tốt hơn là nó được cho vào dịch truyền ngăn thứ hai. Khi biotin được cho vào dịch truyền ngăn thứ hai, lượng biotin trong dịch truyền ngăn thứ hai, ví dụ, nằm trong khoảng từ 10 đến 100 μ g/l, và tốt hơn là từ 20 đến 80 μ g/l. Hơn nữa, trong chế phẩm tiêm truyền theo sáng chế, tốt hơn là nồng độ biotin trong hỗn hợp của dịch truyền ngăn thứ nhất và thứ hai ở mức thỏa mãn khoảng sau đây: nói chung là từ 1 đến 50 μ g/l, và tốt hơn là từ 10 đến 40 μ g/l.

Về vitamin A, tốt hơn là retinol palmitat có thể được sử dụng. Hơn nữa, dầu vitamin A được tạo thành bằng cách hòa tan retinol palmitat trong dầu cũng có thể được sử dụng.

Vitamin A có thể tan trong chất béo, và được cho vào dịch truyền ngăn thứ nhất. Lượng vitamin A trong dịch truyền ngăn thứ nhất, ví dụ, nằm trong khoảng từ 1000 đến 5000IU/l, và tốt hơn là từ 2000 đến 4000IU/l. Hơn nữa, trong chế phẩm tiêm truyền theo sáng chế, tốt hơn là nồng độ vitamin A trong hỗn hợp của dịch truyền ngăn thứ nhất và thứ hai ở mức thỏa mãn khoảng sau đây: nói chung là từ 500 đến 2500IU/l, và tốt hơn là từ 1000 đến 2000IU/l. IU là chữ viết tắt cho đơn vị quốc tế (International Unit). Nó còn được gọi là đơn vị vitamin A.

Về vitamin D, cholecalciferol (vitamin D₃) tốt hơn là có thể được sử dụng. Vitamin D có thể tan trong chất béo, và được cho vào dịch truyền ngăn thứ nhất. Lượng vitamin D trong dịch truyền ngăn thứ nhất, ví dụ, nằm trong khoảng từ 2 đến 10µg/l, và tốt hơn là từ 2,5 đến 5µg/l. Hơn nữa, trong chế phẩm tiêm truyền theo sáng chế, tốt hơn là nồng độ vitamin D trong hỗn hợp của dịch truyền ngăn thứ nhất và dịch truyền ngăn thứ hai được thiết lập ở mức thỏa mãn khoảng sau đây: nói chung là từ 0,5 đến 10µg/l, và tốt hơn là từ 0,5 đến 3µg/l.

Về vitamin E, tốt hơn là tocopherol axetat có thể được sử dụng. Vitamin E tan trong chất béo, và được cho vào dịch truyền ngăn thứ nhất. Lượng vitamin E trong dịch truyền ngăn thứ nhất, ví dụ, nằm trong khoảng từ 2 đến 50mg/l, và tốt hơn là từ 5 đến 20mg/l. Hơn nữa, trong chế phẩm tiêm truyền theo sáng chế, tốt hơn là nồng độ vitamin D trong hỗn hợp của dịch truyền ngăn thứ nhất và dịch truyền ngăn thứ hai được thiết lập ở mức thỏa mãn khoảng sau đây: nói chung là từ 1 đến 25mg/l, và tốt hơn là từ 2,5 đến 10mg/l.

Về vitamin K, tốt hơn là phytonadion (vitamin K₁) có thể được sử dụng. Vitamin K tan trong chất béo, và được cho vào dịch truyền ngăn thứ nhất. Lượng vitamin K trong dịch truyền ngăn thứ nhất, ví dụ, nằm trong khoảng từ 50 đến 2500µg/l, và tốt hơn là từ 80 đến 2000µg/l. Hơn nữa, trong chế phẩm tiêm truyền theo sáng chế, tốt hơn là nồng độ vitamin K trong hỗn hợp của dịch truyền ngăn thứ nhất và dịch truyền ngăn thứ hai ở mức thỏa mãn khoảng sau đây: nói chung là từ 20 đến 1200µg/l, và tốt hơn là từ 30 đến 1000µg/l.

Ví dụ ưu tiên về dịch truyền ngăn thứ nhất và dịch truyền ngăn thứ hai được thể hiện dưới đây.

Dịch truyền ngăn thứ nhất

Dầu đậu nành tinh chế: 10-50g/l

Glucosa: 70-150g/l

Thiamin clorua hydroclorua: 3-10mg/l

Pyridoxin hydroclorua: 3-7mg/l

Xyanocobalamin: 2,5-5 μ g/l

Axit folic: 0,2-0,5mg/l

Dầu vitamin A: 2000-4000IU/l

Cholecanxiferol: 2,5-5 μ g/l

Tocopherol axetat: 5-20mg/l

Phytonadion: 80-2000 μ g/l

Dịch truyền ngăn thứ hai

L-leuxin: 5-15g/l

L-iso-leuxin: 3-9g/l

L-valin: 3-9g/l

L-lysin hydroclorua: 3,5-15g/l

L-threonin: 1,2-6g/l

L-tryptophan: 0,3-3g/l

L-metionin: 0,6-4,8g/l

Axetyl-xystein: 0,13-2,4g/l

L-phenylalanin: 1,8-9g/l

L-tyrosin: 0,06-1,2g/l

L-arginin: 3-12g/l

L-histidin: 1,2-6g/l

L-alanin: 3-9g/l

L-prolin: 1,2-6g/l

L-serin: 0,6-4,2g/l

Glyxin: 1,2-6g/l

Axit L-asparatic: 0,12-1,8g/l

Axit L-glutamic: 0,12-1,8g/l

Natri: 40-80mEq/l

Kali: 25-40mEq/l

Canxi: 6-12mEq/l

Magie: 5-15mEq/l

Clo: 40-80mEq/l

Phospho: 0-20mmol/l

Kẽm: 2,5-15 μ mol/L

Riboflavin natri phosphat: 5-10mg/l

Axit ascorbic: 0,1-0,4g/l

Biotin: 20-80 μ g/l

Nicotinamit: 20-50mg/l

Panthenol: 9-19mg/l

Cả dịch truyền ngăn thứ nhất và dịch truyền ngăn thứ hai có thể được bào chế bằng phương pháp đã biết để bào chế dịch truyền. Ví dụ, dịch truyền ngăn thứ nhất và dịch truyền ngăn thứ hai có thể được bào chế bằng cách hòa tan mỗi thành phần trong số các thành phần có trong dịch truyền nêu trên trong nước cất dùng để tiêm truyền. Tốt hơn là, các thành phần tan trong chất béo được sử dụng, ví dụ, sau khi được nhũ hóa như được mô tả trên đây.

Hỗn hợp của dịch truyền ngăn thứ nhất và dịch truyền ngăn thứ hai

Chế phẩm tiêm truyền theo sáng chế được sử dụng bằng cách trộn dịch truyền ngăn thứ nhất và dịch truyền ngăn thứ hai tại thời điểm sử dụng. Để tăng độ tan toàn bằng cách ngăn chặn sự xuất hiện của tình trạng đau mạch và viêm tĩnh mạch, mong muốn rằng hỗn hợp của dịch truyền ngăn thứ nhất và dịch truyền ngăn thứ hai có độ pH nằm trong khoảng từ 6 đến 7,4, và tốt hơn là từ 6,5 đến 7,0, độ axit có thể chuẩn độ được nằm trong khoảng từ 1 đến 10, và áp suất thẩm thấu tương đối nằm trong khoảng từ 2 đến 3.

Hơn nữa, trong chế phẩm tiêm truyền theo sáng chế, thích hợp nếu tỷ lệ thể tích giữa dịch truyền ngăn thứ nhất và dịch truyền ngăn thứ hai được xác định thích hợp theo lượng dịch truyền ngăn thứ nhất và dịch truyền ngăn thứ hai nêu trên và các thông số tương tự. Xét về độ ổn định của mỗi thành phần có trong chế phẩm và áp suất thẩm thấu trong mỗi ngăn, tỷ lệ thể tích (dịch truyền ngăn thứ nhất:dịch truyền ngăn thứ hai), ví dụ, nằm trong khoảng từ 3:2 đến 3:5.

Hơn nữa, giá trị calo của hỗn hợp này tốt hơn là nằm trong khoảng từ 450 đến 750kcal/l, tốt hơn nữa là từ 500 đến 650kcal/l. Trong giá trị calo này, tốt hơn là phần trăm chất béo bằng 40% hoặc thấp hơn, và tốt hơn nữa là từ 20 đến 40%. Hơn nữa, trong giá trị calo này, tốt hơn là phần trăm của đường, chất béo, và axit amin là như sau: từ 40 đến 60% đường; từ 20 đến 40% chất béo; và từ 10 đến 30% axit amin, và tốt hơn là từ 45 đến 55% đường; từ 25 đến 35% chất béo; và 15 đến 25% axit amin.

Giá trị calo gần đúng của mỗi thành phần có thể được xác định bằng cách lấy lượng (g) nhân với 4 đối với đường, nhân với 9 đối với chất béo, và nhân với 4 đối với axit amin. Cụ thể là, giá trị calo của đường bằng khoảng 4kcal/g, giá trị calo của chất béo bằng khoảng 9kcal/g, và giá trị calo của axit amin bằng khoảng 4kcal/g. Giá trị calo gần đúng có thể được xác định dựa trên thông tin này. Giá trị calo của hỗn hợp nêu trên dựa trên giá trị được tính bởi công thức trên.

Ví dụ ưu tiên về thành phần của từng hợp phần trong hỗn hợp được thể hiện dưới đây.

Bảng 1

	Thành phần	Lượng (1000ml)
Chất điện giải	Na	35mEq
	K	20mEq
	Mg	5mEq
	Ca	5mEq
	Cl	35mEq
	P	10mmol
	Zn	5 μ mol
Đường	Glucosa	75g
Chất béo	Dầu đậu nành tinh chế	20g
Axit amin	Axit amin	30g
Vitamin	Thiamin clorua hydroclorua	1,9mg
	Riboflavin natri phosphat	2,3mg
	Pyridoxin hydroclorua	2,45mg
	Xyanocobalamin	2,5 μ g
	Nicotinamit	20mg
	Panthenol	7mg
	Axit folic	0,2mg
	Biotin	30 μ g
	Axit ascorbic	50mg
	Dầu vitamin A	1650IU
	Cholecanxiferol	2,5 μ g
	Tocopherol axetat	5mg
	Phytonadion	1mg

Dạng sử dụng của chế phẩm tiêm truyền

Chế phẩm tiêm truyền theo sáng chế được sử dụng để hỗ trợ dinh dưỡng cho bệnh nhân trong giai đoạn phẫu thuật khi bệnh nhân bị giảm protein-huyết nhẹ hoặc thiếu dinh dưỡng nhẹ do việc hấp thu qua đường miệng không đủ hoặc khi bệnh nhân trong pha xâm lấn. Cụ thể, chế phẩm tiêm truyền được sử dụng thích hợp để hỗ trợ dinh dưỡng cho bệnh nhân khó khăn trong việc nhận chất dinh dưỡng qua đường miệng trong giai đoạn sau phẫu thuật hoặc do rối loạn tiêu hóa và các tình trạng tương tự (tốt hơn là cho bệnh nhân bị phẫu thuật cắt dạ dày). Chế phẩm tiêm truyền theo sáng chế được sử dụng cho bệnh nhân từ 1 đến 14 ngày sau phẫu thuật, và tốt hơn là từ 1 đến 3 ngày sau phẫu thuật. Bằng cách đó, tình trạng dinh dưỡng của bệnh nhân có thể được duy trì ở trạng thái tốt. Liều lượng và tốc độ truyền có thể được xác định thích hợp xét về triệu chứng, tuổi và các thông số các của

mỗi bệnh nhân. Cụ thể, khi chế phẩm tiêm truyền theo sáng chế được sử dụng, bản thân chế phẩm tiêm truyền có thể duy trì tình trạng dinh dưỡng của bệnh nhân ở trạng thái tốt trong suốt quá trình sử dụng.

Tốt hơn là, chế phẩm tiêm truyền theo sáng chế được sử dụng qua đường truyền tĩnh mạch ngoại biên. Nói theo cách khác, tốt hơn nếu chế phẩm tiêm truyền theo sáng chế là chế phẩm tiêm truyền để sử dụng trong tĩnh mạch ngoại biên. Thông thường, khi dịch truyền được sử dụng ở tĩnh mạch ngoại biên, nếu áp suất thẩm thấu của dịch truyền quá cao, nó có thể gây đau mạch hoặc viêm tĩnh mạch. Tuy nhiên, khi chế phẩm tiêm truyền theo sáng chế được sử dụng, nguy cơ đó sẽ không xảy ra. Do đó, tác dụng của chế phẩm tiêm truyền theo sáng chế được chứng minh tốt hơn là khi chế phẩm tiêm truyền được sử dụng ở tĩnh mạch ngoại biên.

Vật chứa dịch truyền

Vật chứa dùng để chứa dịch truyền ngăn thứ nhất và dịch truyền ngăn thứ hai không bị giới hạn cụ thể miễn là vật chứa này có hai ngăn có thể nối thông được với nhau. Các ví dụ bao gồm vật chứa hai ngăn (túi truyền dịch) trong đó các ngăn được ngăn cách bằng vách ngăn mà có thể được mở thông, như vật chứa trong đó vách ngăn được tạo ra bằng một màng dễ bóc (Công bố đơn yêu cầu cấp patent Nhật chưa được xét nghiệm số H2-4671, Công bố đơn yêu cầu cấp giải pháp hữu ích Nhật chưa được xét nghiệm số H5-5138, và các tài liệu khác); vật chứa trong đó vách ngăn được tạo ra bằng cách kẹp khoảng giữa các ngăn (Công bố đơn yêu cầu cấp patent Nhật chưa được xét nghiệm số S63-309263, và các tài liệu tương tự); và vật chứa trong đó các phương tiện mở thông khác có thể mở vách ngăn được đề xuất cho vách ngăn (Công bố đơn yêu cầu cấp patent Nhật chưa được xét nghiệm số S63-20550, và các tài liệu tương tự). Trong số chúng, túi truyền dịch trong đó vách ngăn được tạo ra bằng một màng dễ bóc là được ưu tiên do nó thích hợp đối với sự sản xuất hàng loạt và các ngăn có thể dễ dàng được thông với nhau. Hơn nữa, các chất dẻo thấm khí khác thường được sử dụng cho vật chứa thuốc được sử dụng làm vật liệu cho vật chứa nêu trên. Ví dụ bao gồm nhựa dẻo, như polyetylen, polypropylen, polyvinyl clorua,

copolyme etylen-vinyl axetat liên kết ngang, copolyme etylen- α -olefin, hỗn hợp của các polyme này, và laminat chứa các polyme này.

Dịch truyền ngăn thứ nhất và dịch truyền ngăn thứ hai có thể được đựng và chứa trong vật chứa bằng phương pháp thông thường. Ví dụ, các ngăn được điền đầy bởi dịch truyền tương ứng trong khí quyển trơ, hàn kín và khử trùng bằng nhiệt. Việc khử trùng bằng nhiệt này có thể được thực hiện bằng phương pháp đã biết, như khử trùng bằng cách hấp ở áp suất cao hoặc khử trùng bằng cách phun nước nóng. Nếu cần, việc khử trùng bằng nhiệt này có thể được thực hiện trong khí quyển khí trơ như cacbon dioxit hoặc nitơ.

Hơn nữa, tốt hơn là dịch truyền ngăn thứ nhất và dịch truyền ngăn thứ hai đựng trong vật chứa được đóng gói cùng với chất hấp thụ oxy trong túi ở bề mặt ngoài có màng ngăn oxy, để ngăn ngừa chắc chắn sự thoái biến và oxy hóa. Cụ thể, khi túi truyền dịch trong đó vách ngăn được tạo ra bằng một màng dễ bóc được sử dụng làm vật chứa, thì tốt hơn là túi truyền dịch này được đóng gói theo cách sao cho túi truyền dịch được gấp lại, ví dụ, một nửa, tại phần màng ngăn dễ bóc sao cho vách ngăn không bị mở thông bởi áp suất bên ngoài. Hơn nữa, ví dụ, bao gói này có thể được điền đầy bởi khí trơ nếu cần.

Màng mỏng, tấm mỏng và các loại tương tự thường được sử dụng rộng rãi được tạo ra từ các vật liệu khác nhau có thể được sử dụng làm vật liệu của túi ở bề mặt ngoài có màng ngăn oxy, thích hợp dùng để bao gói. Ví dụ cụ thể bao gồm copolyme của etylen và rượu vinyl, polyvinyliden clorua, polyacrylonitril, rượu polyvinyl, polyamit, và polyeste. Ví dụ còn bao gồm màng mỏng và tấm mỏng được tạo ra từ vật liệu chứa ít nhất một trong số các chất nêu trên.

Hơn nữa, có nhiều chất khác nhau đã biết có thể được sử dụng làm chất hấp thụ oxy. Ví dụ, một ngăn chứa hợp chất sắt như sắt hydroxit, sắt oxy hoặc sắt carbit làm hoạt chất, và một ngăn chứa phenol trọng lượng phân tử thấp và cacbon hoạt tính, có thể được sử dụng. Nhãn hiệu hàng hóa của các sản phẩm thương mại thông thường này bao gồm "Ageless" (được sản xuất bởi Mitsubishi Gas Chemical), "Moduran" (được sản xuất bởi Nippon Kayaku), "Secur" (được sản xuất bởi Nippon Soda), "Tamotsu" (được sản xuất bởi Oji Kako), và "Keepit" (được sản xuất bởi Drenco).

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được mô tả chi tiết hơn dưới đây với sự tham khảo các ví dụ, nhưng không bị giới hạn ở các ví dụ này.

Ví dụ 1

Bào chế chế phẩm tiêm truyền

1. Bào chế dịch truyền ngăn thứ nhất

Dầu đậu nành tinh chế, lexitin lòng đỏ trứng tinh chế, và glucoza với lượng được thể hiện trong Bảng 2 được cho vào nước. Hỗn hợp này được nhũ hóa thô bằng cách sử dụng thiết bị trộn đồng nhất. Nhũ tương thu được được nhũ hóa tinh bằng cách sử dụng máy nhũ hóa áp suất cao (Manton-Gaulin), và nước được thêm vào tiếp để đạt được tổng thể tích 250 mL. Độ pH được điều chỉnh tới giá trị khoảng 6,0 bằng cách sử dụng chất điều chỉnh độ pH (L-histidin và axit clohydric). Dịch truyền ngăn thứ nhất thu được theo cách như vậy có áp suất thẩm thấu tương đối khoảng 3,0, và độ axit có thể chuẩn độ được bằng 0,5.

Bảng 2

Thành phần của dịch truyền ngăn thứ nhất

Dầu đậu nành tinh chế	10g
Glucoza	37,5g
Lexithin lòng đỏ trứng tinh chế	1,2g
L-histidin	0,04g

2. Bào chế dịch truyền ngăn thứ hai

Axit amin, chất điện giải, và chất làm ổn định (natri hydro sulfite) với lượng được thể hiện trong Bảng 3 được hòa tan trong nước cất dùng trong tiêm truyền để bào chế dung dịch điện giải chứa axit amin. Độ pH của dung dịch được điều chỉnh đến 6,7 bằng axit axetic băng, và lượng tổng cộng được điều chỉnh tới 250ml, tạo ra dịch truyền ngăn thứ hai. Dịch truyền ngăn thứ hai được bào chế theo cách như vậy có áp suất thẩm thấu tương đối nằm trong khoảng từ 3,0 và nồng độ kali bằng 40mEq/l.

Bảng 3

Thành phần dịch truyền ngăn thứ hai

L-leuxin	2,100g
L-isoleuxin	1,200g
L-valin	1,200g
L-lysin hydroclorua	1,965g
L-threonin	0,855g
L-tryptophan	0,300g
L-metionin	0,585g
Axetylksystein	0,202g
L-phenylalanin	1,050g
L-tyrosin	0,075g
L-arginin	1,575g
L-histidin	0,750g
L-alanin	1,200g
L-prolin	0,750g
L-serin	0,450g
Glyxin	0,885g
Axit L-asparatic	0,150g
Axit L-glutamic	0,150g
Natri clorua	0,220g
Kali clorua	0,220g
Natri xitrat	0,310g
Natri axetat	0,403g
Natri lactat (dung dịch 72%)	1,167g
Kali glyxerophosphat (dung dịch 50%)	1,750g
Canxi gluconat hydrat	0,561g
Magie sulfat hydrat	0,309g
Kẽm sulfat hydrat	0,70mg
Natri hydro sulfit	12,5mg

3. Đóng túi và bao gói

Mỗi 250ml dịch truyền ngăn thứ nhất và mỗi 250ml dịch truyền ngăn thứ hai thu được trên đây mỗi dịch truyền được cho vào mỗi ngăn của vật chứa polyetylen có hai ngăn, trong đó các ngăn được phân cách bởi một màng dễ bóc. Không khí ở khoảng trống của mỗi ngăn được thay bằng khí nitơ. Sau khi hàn kín, vật chứa này được khử trùng bằng cách hấp ở áp suất cao theo phương pháp thông thường. Sau đó, vật chứa này được gấp lại ở phần màng dễ bóc, và đựng trong túi ngoài (túi ở bên ngoài có màng ngăn oxy) được tạo ra

từ màng mỏng rào chắn có nhiều lớp (tên sản phẩm: Bovlon, được sản xuất bởi NSR (Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) cùng với chất chống oxy hóa (tên sản phẩm: Ageless, được sản xuất bởi Mitsubishi Gas Chemical Company, Inc.), thu được chế phẩm tiêm truyền. Lưu ý rằng hỗn hợp (thành phần được thể hiện trong Bảng 4) bao gồm dịch truyền ngăn thứ nhất và dịch truyền ngăn thứ hai của chế phẩm tiêm truyền có độ pH bằng 6,7, độ axit có thể chuẩn độ được bằng 7, và nồng độ kali bằng 20mEq/l. Trong quá trình bảo quản trong 3 ngày tính từ thời điểm trộn, dịch truyền hỗn hợp này có tỷ lệ thể tích của hạt thô (có kích thước bằng 0,5µm hoặc lớn hơn) bằng 0,05% hoặc nhỏ hơn, giá trị này thấp hơn yêu cầu của dược điển Mỹ (USP: United States Pharmacopeia), cho biết rằng hạt chất béo của chế phẩm này là ổn định. Kích thước hạt được đo bằng cách sử dụng thiết bị AccuSizer 780 (được sản xuất bởi Particle Sizing System).

Bảng 4

Thành phần của dịch truyền hỗn hợp

Thành phần		Lượng (500ml)
Đường	Glucosa	37,5g
Chất béo	Dầu đậu nành	10g
Axit amin	L-leuxin	2,100g
	L-isoleuxin	1,200g
	L-valin	1,200g
	L-lysin hydroclorua	1,965g
	L-threonin	0,855g
	L-tryptophan	0,300g
	L-metionin	0,585g
	Axetylxcystein	0,202 g
	L-phenylalanin	1,050g
	L-tyrosin	0,075g
	L-arginin	1,575g
	L-histidin	0,790g
	L-alanin	1,200g
	L-prolin	0,750g
	L-serin	0,450g
	Glyxin	0,885g
	Axit L-asparatic	0,150g
	Axit L-glutamic	0,150g

Chất điện giải	Na	17,5mEq
	K	10mEq
	Mg	2,5mEq
	Ca	2,5mEq
	Cl	17,5mEq
	P	5mmol
	Zn	2,5 μ mol

Ví dụ 2

Bào chế chế phẩm tiêm truyền

1. Bào chế dịch truyền ngăn thứ nhất

250ml chất lỏng chứa 0,96mg thiamin clorua hydroclorua ngoài thành phần được thể hiện trong Bảng 2 được bào chế theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 để thu được dịch truyền ngăn thứ nhất. Độ pH của dịch truyền ngăn thứ nhất được điều chỉnh tới giá trị khoảng 6,0. Dịch truyền ngăn thứ nhất có áp suất thẩm thấu tương đối bằng 3 và độ axit có thể chuẩn độ được bằng 0,5.

2. Bào chế dịch truyền ngăn thứ hai

Dịch truyền ngăn thứ hai được bào chế theo cách tương tự như trong Ví dụ 1.

3. Đóng túi và bao gói

Mỗi 250ml dịch truyền ngăn thứ nhất và mỗi 250ml dịch truyền ngăn thứ hai thu được trên đây, mỗi dịch truyền được cho vào mỗi ngăn của vật chứa polyetylen có hai ngăn, trong đó các ngăn được phân cách bởi một màng dễ bóc. Không khí ở khoảng trống của mỗi ngăn được thay bằng khí nitơ. Sau khi hàn kín, vật chứa được khử trùng bằng cách hấp ở áp suất cao theo phương pháp thông thường. Sau đó, vật chứa được gấp lại ở phần màng dễ bóc, và cho vào trong túi bên ngoài (túi ở bên ngoài có màng ngăn oxy) được tạo ra từ màng mỏng rào chắn có nhiều lớp (tên sản phẩm: Bovlon, được sản xuất bởi NSR) cùng với chất oxy hóa (tên sản phẩm: Ageless, được sản xuất bởi Mitsubishi Gas Chemical Company, Inc.), thu được chế phẩm tiêm truyền. Lưu ý rằng hỗn hợp (thành phần được thể hiện trong Bảng 5) bao gồm dịch truyền ngăn thứ nhất và dịch truyền ngăn thứ hai của chế

phẩm tiêm truyền có độ pH bằng 6,7, độ axit có thể chuẩn độ được bằng 7, và nồng độ kali bằng 20mEq/l. Trong quá trình bảo quản trong 3 ngày tính từ thời điểm trộn lẫn, chế phẩm tiêm truyền hỗn hợp có tỷ lệ thể tích của hạt thô (có kích thước bằng 0,5µm hoặc lớn hơn) bằng 0,05% hoặc nhỏ hơn, cho thấy rằng hạt chất béo của chế phẩm này là ổn định.

Bảng 5

Thành phần của dịch truyền hỗn hợp

Thành phần		Lượng (500ml)
Đường	Glucoza	37,5g
Chất béo	Dầu đậu nành	10g
Axit amin	L-leuxin	2,100g
	L-isoleuxin	1,200g
	L-valin	1,200g
	L-lysin hydroclorua	1,965g
	L-threonin	0,855g
	L-tryptophan	0,300g
	L-metionin	0,585g
	Axetylksystein	0,202g
	L-phenylalanin	1,050g
	L-tyrosin	0,075g
	L-arginin	1,575g
	L-histidin	0,790g
	L-alanin	1,200g
	L-prolin	0,750g
	L-serin	0,450g
	Glyxin	0,885g
	Axit L-asparatic	0,150g
	Axit L-glutamic	0,150g
Chất điện giải	Na	17,5mEq
	K	10mEq
	Mg	2,5mEq
	Ca	2,5mEq
	Cl	17,5mEq
	P	5mmol
	Zn	2,5µmol
Vitamin	Thiamin clorua hydroclorua	0,9 mg

Ví dụ 3

Bào chế chế phẩm tiêm truyền

1. Bào chế dịch truyền ngăn thứ nhất

250ml chất lỏng chứa 2,75mg dầu vitamin A (825IU), 1,25µg cholecanxiferol, 2,5mg tocopherol axetat, 1mg phytonadion, 0,96mg thiamin clorua hydroclorua, 1,23mg pyridoxin hydroclorua, 1,25µg xyanocobalamin, và 0,1mg axit folic ngoài thành phần được thể hiện trong Bảng 2 được điều chế theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 để thu được dịch truyền ngăn thứ nhất. Dầu vitamin A, cholecanxiferol, tocopherol axetat, và phytonadion được hòa tan trong dầu đậu nành đã được tinh chế trước. Độ pH của dịch truyền ngăn thứ nhất được điều chỉnh tới giá trị khoảng 6,0. Dịch truyền ngăn thứ nhất có áp suất thẩm thấu tương đối nằm trong khoảng từ 3,0 và độ axit có thể chuẩn độ được bằng 0,5.

2. Bào chế dịch truyền ngăn thứ hai

250ml chất lỏng chứa 25mg axit ascorbic, 15µg biotin, 10mg nicotinamit, 3,5mg panthenol, và 1,15mg riboflavin natri phosphat ngoài thành phần được thể hiện trong Bảng 3 được điều chế theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 để thu được dịch truyền ngăn thứ hai. Dịch truyền ngăn thứ hai có áp suất thẩm thấu tương đối bằng khoảng 3 và nồng độ kali bằng 40mEq/l. Độ pH của dịch truyền ngăn thứ hai được điều chỉnh tới giá trị 6,7.

3. Đóng gói

Mỗi 250ml dịch truyền ngăn thứ nhất và mỗi 250ml dịch truyền ngăn thứ hai thu được trên đây được cho vào mỗi ngăn của vật chứa polyetylen có hai ngăn trong đó các ngăn này được phân cách bởi một màng dễ bóc. Không khí trong khoảng trống của mỗi ngăn được thay thế bằng khí nitơ. Sau khi hàn kín, vật chứa được khử trùng bằng cách hấp ở áp suất cao theo phương pháp thông thường. Sau đó, vật chứa được gấp lại ở phần màng dễ bóc, và cho vào trong túi bên ngoài (túi ở bên ngoài có màng ngăn oxy) được tạo ra từ màng mỏng rào chắn có nhiều lớp (tên sản phẩm: Bovlon, được sản xuất bởi NSR) cùng với chất oxy hóa (tên sản phẩm: Ageless, được sản xuất bởi Mitsubishi Gas Chemical Company, Inc.), thu được chế phẩm tiêm truyền. Lưu ý rằng hỗn hợp (thành phần được thể hiện trong Bảng 6) bao gồm dịch truyền ngăn thứ nhất và dịch truyền ngăn thứ hai của chế phẩm tiêm truyền có độ pH bằng 6,7, độ axit có thể chuẩn độ được bằng 7, và nồng độ kali

bằng 20mEq/l. Trong quá trình bảo quản trong 3 ngày tính từ thời điểm trộn lẫn, chế phẩm tiêm truyền hỗn hợp có tỷ lệ thể tích của hạt thô (có kích thước bằng 0,5µm hoặc lớn hơn) bằng 0,05% hoặc nhỏ hơn, cho thấy rằng hạt chất béo của chế phẩm này là ổn định.

Bảng 6

Thành phần của dịch truyền hỗn hợp

Thành phần		Lượng (500ml)
Đường	Glucoza	37,5g
Chất béo	Dầu đậu nành	10g
Axit amin	L-leuxin	2,100g
	L-isoleuxin	1,200g
	L-valin	1,200g
	L-lysin hydroclorua	1,965g
	L-threonin	0,855g
	L-tryptophan	0,300g
	L-metionin	0,585g
	Axetylksystein	0,202g
	L-phenylalanin	1,050g
	L-tyrosin	0,075g
	L-arginin	1,575g
	L-histidin	0,790g
	L-alanin	1,200g
	L-prolin	0,750g
	L-serin	0,450g
	Glyxin	0,885g
	Axit L-asparatic	0,150g
	Axit L-glutamic	0,150g
Chất điện giải	Na	17,5mEq
	K	10mEq
	Mg	2,5mEq
	Ca	2,5mEq
	Cl	17,5mEq
	P	5mmol
	Zn	2,5µmol
Vitamin	Thiamin clorua hydroclorua	0,96mg
	Riboflavin natri phosphat	1,15mg
	Pyridoxin hydroclorua	1,23mg
	Xyanocobalamin	1,25µg
	Nicotinamit	10mg
	Panthenol	3,5mg
	Axit folic	0,10mg

Biotin	15µg
Axit ascorbic	25mg
Dầu vitamin A	825IU
Cholecanxiferol	1,25µg
Tocopherol axetat	2,5mg
Phytonadion	1mg

Chế phẩm tiêm truyền (trước khi trộn dịch truyền ngăn thứ nhất và dịch truyền ngăn thứ hai) được bảo quản ở nhiệt độ trong phòng trong 6 tháng. Sau đó, lượng mỗi thành phần vitamin có trong dịch truyền ngăn thứ nhất hoặc dịch truyền ngăn thứ hai được đo bằng cách sử dụng phương pháp HPLC. Bảng 7 cho thấy kết quả của thử nghiệm này. Từ kết quả này, rõ ràng rằng mỗi thành phần vitamin có thể có mặt ổn định trong chế phẩm tiêm truyền thậm chí sau 6 tháng bảo quản.

Bảng 7

Mức còn lại sau 6 tháng bảo quản (%)	
Riboflavin natri phosphat	100,1
Axit ascorbic	99,9
Biotin	97,8
Nicotinamit	99,6
Panthenol	100,4
Thiamin clorua hydroclorua	98,7
Pyridoxin hydroclorua	99,3
Xyanocobalamin	103,2
Axit folic	100,0
Cholecanxiferol	100,5
Tocopherol axetat	99,0
Phytonadion	101,5
Dầu vitamin A	102,2

Ví dụ 4

Bào chế chế phẩm tiêm truyền

1. Bào chế dịch truyền ngăn thứ nhất

300ml chất lỏng chứa 2,75mg dầu vitamin A (825IU), 1,25µg cholecanxiferol, 2,5mg tocopherol axetat, 37,55µg phytonadion, 1,92mg thiamin clorua hydroclorua, 1,82mg pyridoxin hydroclorua, 1,25µg xyanocobalamin, và 0,15mg axit folic ngoài thành phần được thể hiện trong Bảng 2 được điều chế theo cách tương tự như trong Ví dụ 3 để

thu được dịch truyền ngăn thứ nhất. Độ pH của dịch truyền ngăn thứ nhất được điều chỉnh tới giá trị khoảng 6,0. Dịch truyền ngăn thứ nhất có áp suất thẩm thấu tương đối bằng 2,5 và độ axit có thể chuẩn độ được bằng 0,5.

2. Bào chế dịch truyền ngăn thứ hai

250ml chất lỏng chứa 50mg vitamin C (axit ascorbic), 15 μ g biotin, 10mg nicotinamit, 3,5mg panthenol, và 1,15mg vitamin B2 (riboflavin natri phosphat) được điều chế theo cách tương tự như trong Ví dụ 3 để thu được dịch truyền ngăn thứ hai. Độ pH của dịch truyền ngăn thứ hai được điều chỉnh tới giá trị 6,7. Dịch truyền ngăn thứ hai có áp suất thẩm thấu tương đối bằng 3,0 và nồng độ kali bằng 40mEq/l.

3. Đóng túi và bao gói

Mỗi 300ml dịch truyền ngăn thứ nhất và mỗi 250ml dịch truyền ngăn thứ hai thu được trên đây được cho vào mỗi ngăn của vật chứa polyetylen có hai ngăn trong đó các ngăn này được phân cách bởi một màng dễ bóc. Không khí trong khoảng trống của mỗi ngăn được thay thế bằng khí nitơ. Sau khi hàn kín, vật chứa được khử trùng bằng cách hấp ở áp suất cao theo phương pháp thông thường. Sau đó, vật chứa được gấp lại ở phần màng dễ bóc, và cho vào trong túi bên ngoài (túi ở bên ngoài có màng ngăn oxy) được tạo ra từ màng mỏng có nhiều lớp ngăn oxy (tên sản phẩm: Bovlon, được sản xuất bởi NSR) cùng với chất oxy hóa (tên sản phẩm: Ageless, được sản xuất bởi Mitsubishi Gas Chemical Company, Inc.), thu được chế phẩm tiêm truyền. Lưu ý rằng hỗn hợp (thành phần được thể hiện trong Bảng 8) chứa dịch truyền ngăn thứ nhất và dịch truyền ngăn thứ hai của chế phẩm tiêm truyền có độ pH bằng 6,7, độ axit có thể chuẩn độ được bằng 6, và nồng độ kali bằng 18,2mEq/l. Trong quá trình bảo quản trong 3 ngày tính từ thời điểm trộn lẫn, chế phẩm tiêm truyền hỗn hợp có tỷ lệ thể tích của hạt thô (có kích thước bằng 0,5 μ m hoặc lớn hơn) bằng 0,05% hoặc nhỏ hơn, cho thấy rằng hạt chất béo của chế phẩm này là ổn định.

Bảng 8

Thành phần của dịch truyền hỗn hợp

Thành phần		Lượng (550ml)
Đường	Glucoza	37,5g
Chất béo	Dầu đậu nành	10g
Axit amin	L-leuxin	2,100g
	L-isoleuxin	1,200g
	L-valin	1,200g
	L-lysin hydroclorua	1,965g
	L-threonin	0,855g
	L-tryptophan	0,300g
	L-metionin	0,585g
	Axetylksystein	0,202g
	L-phenylalanin	1,050g
	L-tyrosin	0,075g
	L-arginin	1,575g
	L-histidin	0,790g
	L-alanin	1,200g
	L-prolin	0,750g
	L-serin	0,450g
	Glyxin	0,885g
	Axit L-asparatic	0,150g
	Axit L-glutamic	0,150g
Chất điện giải	Na	17,5mEq
	K	10mEq
	Mg	2,5mEq
	Ca	2,5mEq
	Cl	17,5mEq
	P	5mmol
	Zn	2,5µmol
Vitamin	Thiamin clorua hydroclorua	1,92mg
	Riboflavin natri phosphat	1,15mg
	Pyridoxin hydroclorua	1,82mg
	Xyanocobalamin	1,25µg
	Nicotinamit	10mg
	Panthenol	3,5mg
	Axit folic	0,15mg
	Biotin	15µg
	Axit ascorbic	50mg
	Dầu vitamin A	825IU
	Cholecanxiferol	1,25µg
	Tocopherol axetat	2,5mg
	Phytonadion	37,5µg

Ví dụ so sánh 1

Bào chế chế phẩm tiêm truyền

1. Bào chế dịch truyền ngăn thứ nhất

Dầu đậu nành tinh chế, lecithin lòng đỏ trứng tinh chế, và glucoza với lượng được thể hiện trong Bảng 2 được cho vào nước. Hỗn hợp này được nhũ hóa thô bằng cách sử dụng thiết bị trộn đồng nhất. Hỗn hợp được nhũ hóa tinh bằng cách sử dụng máy nhũ hóa áp suất cao (Manton-Gaulin), và nước được thêm vào để đạt được tổng thể tích 350ml. Độ pH được điều chỉnh tới giá trị khoảng 6,0 bằng cách sử dụng chất điều chỉnh độ pH (L-histidin và axit clohydric). Dịch truyền ngăn thứ nhất thu được theo cách như vậy có áp suất thẩm thấu tương đối bằng 2,1, và độ axit có thể chuẩn độ được bằng 0,5.

2. Bào chế dịch truyền ngăn thứ hai

150ml chất lỏng chứa thành phần được thể hiện trong Bảng 3 được điều chế theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 để thu được dịch truyền ngăn thứ hai. Độ pH của dịch truyền ngăn thứ hai được điều chỉnh tới giá trị 6,7. Dịch truyền ngăn thứ hai có áp suất thẩm thấu tương đối bằng 5 và nồng độ kali bằng 67mEq/l.

3. Đóng túi và bao gói

Mỗi 350ml dịch truyền ngăn thứ nhất và mỗi 150ml dịch truyền ngăn thứ hai thu được trên đây được cho vào mỗi ngăn của vật chứa polyetylen có hai ngăn trong đó các ngăn này được phân cách bởi một màng dễ bóc. Không khí trong khoảng trống của mỗi ngăn được thay thế bằng khí nitơ. Sau khi hàn kín, vật chứa được khử trùng bằng cách hấp ở áp suất cao theo phương pháp thông thường. Sau đó, vật chứa được gấp lại ở phần màng dễ bóc, và cho vào trong túi bên ngoài (túi ở bên ngoài có màng ngăn oxy) được tạo ra từ màng mỏng có nhiều lớp ngăn oxy (tên sản phẩm: Bovlon, được sản xuất bởi NSR) cùng với chất oxy hóa (tên sản phẩm: Ageless, được sản xuất bởi Mitsubishi Gas Chemical Company, Inc.), thu được chế phẩm tiêm truyền. Chế phẩm tiêm truyền hỗn hợp chứa dịch truyền ngăn thứ nhất và dịch truyền ngăn thứ hai của chế phẩm tiêm truyền, bao gồm thành phần tương tự ở cùng tỷ lệ như trong Ví dụ 1. Tuy nhiên, trong chế phẩm của Ví dụ so sánh

1, dịch truyền ngăn thứ hai có nồng độ kali bằng 67mEq/l; do đó, nếu chế phẩm tiêm truyền được sử dụng trước khi mở phần ngăn cách, thì nồng độ cao của kali sẽ là không mong muốn khi được sử dụng cho cơ thể, do vậy làm cho chế phẩm này trở nên nguy hiểm. Hơn nữa, áp suất thẩm thấu tương đối trong ngăn thứ hai rất cao ở giá trị 5 và các tác dụng phụ như viêm tĩnh mạch xảy ra như vậy là không thể bỏ qua.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm tiêm truyền bao gồm hai ngăn được tách biệt bởi vách ngăn mà có thể được mở thông, trong đó:

ngăn thứ nhất chứa dịch truyền ngăn thứ nhất chứa đường và nhũ tương béo;

ngăn thứ hai chứa dịch truyền ngăn thứ hai chứa axit amin và chất điện giải;

dịch truyền ngăn thứ nhất về cơ bản không chứa kali, và có áp suất thẩm thấu tương đối nằm trong khoảng từ 2,0 đến 3,0;

dịch truyền ngăn thứ hai có nồng độ kali bằng 40mEq/L hoặc nhỏ hơn và áp suất thẩm thấu tương đối nằm trong khoảng từ 2,5 đến 3,5;

và hỗn hợp của dịch truyền ngăn thứ nhất và dịch truyền ngăn thứ hai có nồng độ kali bằng 16mEq/L hoặc lớn hơn như được đo khi mở thông vách ngăn; và

tỷ lệ thể tích của dịch truyền ngăn thứ nhất với dịch truyền ngăn thứ hai là 3:2 đến 3:3.

2. Chế phẩm tiêm truyền theo điểm 1, trong đó dịch truyền ngăn thứ nhất có độ pH nằm trong khoảng từ 4,5 đến 6,5, và dịch truyền ngăn thứ hai có độ pH nằm trong khoảng từ 6,0 đến 7,4.

3. Chế phẩm tiêm truyền theo điểm 1, trong đó ngăn thứ nhất còn chứa vitamin B1.

4. Chế phẩm tiêm truyền theo điểm 2, trong đó ngăn thứ nhất còn chứa vitamin B1.

5. Chế phẩm tiêm truyền theo điểm 3, trong đó dịch truyền ngăn thứ nhất còn chứa vitamin A, vitamin B6, vitamin B12, vitamin D, vitamin E, và vitamin K, và dịch truyền ngăn thứ hai còn chứa vitamin C và vitamin B2.

6. Chế phẩm tiêm truyền theo điểm 4, trong đó dịch truyền ngăn thứ nhất còn chứa vitamin A, vitamin B6, vitamin B12, vitamin D, vitamin E, và vitamin K, và dịch truyền ngăn thứ hai còn chứa vitamin C và vitamin B2.