



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

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



1-0044837

(51)^{2020.01} A61K 33/06; A61K 47/12; A61K 47/18; (13) B
A61P 3/02; A61K 47/44; A61K 9/08;
A61K 9/10; A61K 31/198; A61K 47/22

(21) 1-2020-05728

(22) 13/03/2019

(86) PCT/JP2019/010195 13/03/2019

(87) WO 2019/176996 A1 19/09/2019

(30) 2018-045822 13/03/2018 JP

(45) 25/04/2025 445

(43) 25/02/2021 395A

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

115, Aza Kuguhara, Tateiwa, Muya-cho, Naruto-shi, Tokushima 7728601 Japan

(72) TANI, Seiji (JP); FUJITA, Seiji (JP); NAKAI, Teru (JP); KIUCHI, Yasuhiro (JP);
YAMANAKA, Miyuki (JP); HAYASHI, Yui (JP); KANNO, Hiroshi (JP);
SARUWATARI, Yu (JP).

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

(54) CHẾ PHẨM TRUYỀN

(21) 1-2020-05728

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm truyền mà không tạo ra chất không tan không mong muốn sau khi trộn hai chất lỏng của chế phẩm truyền trong thời gian bảo quản lâu dài. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến chế phẩm truyền bao gồm hai ngăn được ngăn cách bởi vách ngăn có thể mở để thông nhau, ngăn thứ nhất chứa dịch truyền trong ngăn thứ nhất bao gồm nhũ tương béo và còn bao gồm ít nhất một hợp phần được chọn từ nhóm bao gồm các axit amin có tác dụng đệm, các axit hữu cơ hóa trị hai, và các axit hữu cơ hóa trị ba, ngăn thứ hai chứa dịch truyền trong ngăn thứ hai bao gồm axit amin và ít nhất là canxi làm chất điện phân, trong đó tổng nồng độ của các axit amin có tác dụng đệm, các axit hữu cơ hóa trị hai, và các axit hữu cơ hóa trị ba trong dịch truyền trong ngăn thứ nhất nằm trong khoảng từ 0,15 đến 0,5g/l, và hỗn hợp của các dịch truyền trong ngăn thứ nhất và ngăn thứ hai có độ pH bằng hoặc nhỏ hơn 6,53 như được đo 48 giờ sau khi vách ngăn được mở để thông nhau.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm truyền bao gồm chất béo, axit amin, và chất điện phân. Cụ thể hơn, sáng chế đề xuất chế phẩm truyền, là chế phẩm truyền được chứa trong đồ chứa hai ngăn, trong đó ngăn thứ nhất bao gồm đường và nhũ tương béo, và ngăn thứ hai chứa axit amin và chất điện phân.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Để làm chế phẩm truyền để cung cấp chất dinh dưỡng ngoài đường tiêu hóa (parenteral nutrition - PN), đã đề xuất chế phẩm truyền (chế phẩm truyền chất dinh dưỡng qua đường tĩnh mạch) bao gồm hai ngăn được ngăn cách bởi vách ngăn có thể mở để thông nhau, trong đó ngăn thứ nhất chứa dịch truyền trong ngăn thứ nhất bao gồm đường và nhũ tương béo, và ngăn thứ hai chứa dịch truyền trong ngăn thứ hai bao gồm axit amin và chất điện phân (tài liệu sáng chế (PTL) 1).

Các chế phẩm truyền này được sử dụng, chẳng hạn, cho các phương pháp cung cấp chất dinh dưỡng ngoài đường tiêu hóa qua tĩnh mạch ngoại vi (peripheral parenteral nutrition - PPN) và cung cấp chất dinh dưỡng ngoài đường tiêu hóa qua tĩnh mạch trung tâm (central parenteral nutrition - TPN).

Các chế phẩm truyền này được vận chuyển đến các cơ sở sử dụng, như các bệnh viện, thông qua việc phân phối và bán hàng sau khi sản xuất, và được bảo quản trong các cơ sở này cho đến khi các chế phẩm truyền này được sử dụng thực tế trên lâm sàng. Các chế phẩm truyền này cần phải ổn định trong khoảng thời gian từ khi sản xuất đến khi sử dụng lâm sàng. Độ ổn định của chế phẩm truyền thường được đảm bảo bằng cách kiểm tra và làm rõ khoảng thời gian trong đó độ ổn định có thể được bảo đảm, và đặt ngày hết hạn sử dụng chế phẩm truyền để không vượt quá khoảng thời gian bảo đảm độ ổn định.

Danh mục tài liệu viện dẫn

Tài liệu sáng chế

PTL 1: WO2012/073891

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Nhờ sự nghiên cứu sâu rộng, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng khi chế

phẩm truyền chất dinh dưỡng qua đường tĩnh mạch được để trong một khoảng thời gian nhất định sau khi sản xuất, có thể quan sát thấy chất không tan không mong muốn trong hỗn hợp của dịch truyền trong ngăn thứ nhất và dịch truyền trong ngăn thứ hai sau khi vách ngăn giữa các ngăn thứ nhất và thứ hai được mở ra để cho phép thông nhau.

Mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm truyền ngăn chặn được sự tạo ra chất không tan không mong muốn sau khi trộn hai chất lỏng của chế phẩm truyền khi trong thời gian bảo quản lâu dài.

Cách thức giải quyết vấn đề

Thông qua sự nghiên cứu, các tác giả sáng chế đã làm sáng tỏ nguyên nhân tạo ra chất không tan không mong muốn như vậy sau khi trộn hai chất lỏng. Các tác giả sáng chế đã làm rõ rằng các axit béo tự do được tạo ra trong dịch truyền trong ngăn thứ nhất trong thời gian bảo quản lâu dài, và chất không tan không mong muốn được tạo ra sau khi trộn hai chất lỏng do sự có mặt của các axit béo tự do này. Dựa trên phát hiện này, các tác giả sáng chế đã thực hiện lặp lại phương pháp thử và sai, và đã phát hiện được rằng khi dịch truyền trong ngăn thứ nhất bao gồm ít nhất một hợp phần được chọn từ nhóm gồm có các axit amin có tác dụng đệm, các axit hữu cơ hóa trị hai, và các axit hữu cơ hóa trị ba ở nồng độ bằng hoặc lớn hơn 0,15g/l, sự hình thành các axit béo tự do trong dịch truyền trong ngăn thứ nhất trong thời gian bảo quản lâu dài có thể được ngăn chặn. Các tác giả sáng chế còn phát hiện được rằng nếu hỗn hợp của các dịch truyền trong ngăn thứ nhất và thứ hai được hình thành sau khi vách ngăn giữa các ngăn thứ nhất và thứ hai được mở ra để cho phép thông nhau có độ pH bằng hoặc nhỏ hơn 6,53, sự tạo ra chất không tan không mong muốn, mà sẽ xảy ra do sự có mặt của các axit béo tự do này sau khi trộn hai chất lỏng, có thể được ngăn chặn.

Sáng chế đã được hoàn thành cùng với các cải tiến hơn nữa, và bao gồm các phương án sau đây.

Mục 1.

Chế phẩm truyền bao gồm hai ngăn được ngăn cách bởi vách ngăn có thể mở thông nhau,

ngăn thứ nhất chứa dịch truyền trong ngăn thứ nhất bao gồm nhũ tương béo và còn bao gồm ít nhất một hợp phần được chọn từ nhóm gồm có các axit amin có tác dụng đệm, các axit hữu cơ hóa trị hai, và các axit hữu cơ hóa trị ba,

ngăn thứ hai chứa dịch truyền trong ngăn thứ hai bao gồm axit amin và ít nhất là canxi để làm chất điện phân,

trong đó

tổng nồng độ của các axit amin có tác dụng đệm, các axit hữu cơ hóa trị hai, và các axit hữu cơ hóa trị ba trong dịch truyền trong ngăn thứ nhất nằm trong khoảng từ 0,15 đến 0,5g/l, và

hỗn hợp của các dịch truyền trong ngăn thứ nhất và thứ hai có độ pH bằng hoặc nhỏ hơn 6,53 như được đo 48 giờ sau khi vách ngăn được mở thông nhau.

Mục 2.

Chế phẩm truyền theo mục 1, trong đó nhũ tương béo bao gồm chất nhũ hóa, và dịch truyền trong ngăn thứ nhất bao gồm chất nhũ hóa ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,01 đến 2% trọng lượng/thể tích.

Mục 3.

Chế phẩm truyền theo mục 1 hoặc 2, trong đó hỗn hợp của các dịch truyền trong ngăn thứ nhất và thứ hai sau khi vách ngăn được mở thông nhau chứa Ca^{2+} ở nồng độ bằng hoặc lớn hơn 1mEq/l.

Mục 4.

Chế phẩm truyền theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 3, trong đó dịch truyền trong ngăn thứ hai còn bao gồm ít nhất là axit xitric làm chất điện phân, và dịch truyền trong ngăn thứ hai có nồng độ axit xitric (mEq) bằng hoặc lớn hơn nồng độ canxi (mEq).

Mục 5.

Chế phẩm truyền theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 4, trong đó dịch truyền trong ngăn thứ nhất bao gồm ít nhất là histidin làm các axit amin có tác dụng đệm.

Mục 6.

Hỗn hợp của các dịch truyền trong ngăn thứ nhất và thứ hai theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 5 thu được bằng cách mở vách ngăn để thông nhau.

Hiệu quả của sáng chế

Chế phẩm truyền theo sáng chế được ngăn chặn sự tạo ra chất không tan không mong muốn sau khi trộn hai chất lỏng trong thời gian bảo quản lâu dài. Do đó, thời gian

có thể sử dụng của chế phẩm truyền này có thể được đặt dài hơn.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế được mô tả chi tiết hơn dưới đây.

Sáng chế đề xuất chế phẩm truyền bao gồm hai ngăn được ngăn cách bởi vách ngăn có thể mở để thông nhau, ngăn thứ nhất chứa dịch truyền trong ngăn thứ nhất bao gồm nhũ tương béo, ngăn thứ hai chứa dịch truyền trong ngăn thứ hai bao gồm axit amin và chất điện phân.

Dịch truyền trong ngăn thứ nhất

Dịch truyền trong ngăn thứ nhất được sử dụng trong sáng chế bao gồm nhũ tương béo và còn bao gồm ít nhất một hợp phần được chọn từ nhóm gồm có các axit amin có tác dụng đệm, các axit hữu cơ hóa trị hai, và các axit hữu cơ hóa trị ba.

Nhũ tương béo được đưa vào dịch truyền trong ngăn thứ nhất là nhũ tương dầu trong nước được sản xuất bằng cách phân tán dầu và/hoặc chất béo trong nước bằng cách sử dụng chất nhũ hóa. Nhũ tương béo có thể được sản xuất theo phương pháp thông thường. Chẳng hạn, nhũ tương béo có thể được sản xuất bằng cách bổ sung dầu và/hoặc chất béo, và chất nhũ hóa vào nước, khuấy hỗn hợp này để điều chế nhũ tương thô, và nhũ hóa nhũ tương thô bằng phương pháp thông thường, như phương pháp nhũ hóa cao áp.

Tốt hơn nếu dầu và/hoặc chất béo là dầu ăn được. Các ví dụ cụ thể bao gồm các dầu thực vật (ví dụ, dầu đậu nành, dầu oliu, dầu hạt bông, dầu cây rum, dầu ngô, dầu dừa, và dầu tía tô); dầu cá (ví dụ, dầu cá mòi); các triglycerit của axit béo mạch trung bình (các triglycerit của axit béo có từ 8 đến 10 nguyên tử cacbon) (ví dụ, tên sản phẩm: PANAXET (sản phẩm của NOF Corporation), ODO (sản phẩm của Nisshin Oil Mills, Ltd.), COCONARD (sản phẩm của Kao Corporation), và Miglyol (sản phẩm của Mitsuba Trading Co., Ltd.)); các triglycerit tổng hợp (ví dụ, 2-linoleoyl-1,3-diocanoyl glycerol (8L8) và 2-linoleoyl-1,3-didecanoyl-glycerol (10L10)); và chất tương tự. Các dầu và chất béo như vậy có thể được sử dụng đơn lẻ hoặc ở dạng hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất.

Chất nhũ hóa có thể được chọn từ, chẳng hạn, các chất nhũ hóa được dụng khác nhau. Các ví dụ cụ thể bao gồm phospholipit lòng đỏ trứng (lexitin lòng đỏ trứng), phospholipit lòng đỏ trứng hydro hóa, phospholipit đậu nành (lexitin đậu nành),

phospholipit đậu nành hydro hóa, chất hoạt động bề mặt không ion, và chất tương tự. Các chất nhũ hóa này có thể được sử dụng đơn lẻ hoặc ở dạng hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất.

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 (lexitin lòng đỏ trứng). Lexitin, như lexitin lòng đỏ trứng, là được ưu tiên do nó cũng có thể tác dụng như nguồn phospho như được mô tả dưới đây.

Do nhũ tương béo dạng dầu trong nước được sản xuất, các lượng dầu và/hoặc chất béo và chất nhũ hóa được sử dụng để điều chế nhũ tương béo là không bị giới hạn cụ thể. Tốt hơn nếu dầu và/hoặc chất béo được sử dụng với lượng sao cho đạt được nồng độ khoảng từ 0,5 đến 6% trọng lượng/thể tích, và tốt hơn nữa là khoảng từ 1 đến 5% trọng lượng/thể tích trong nhũ tương béo thu được. Hơn nữa, tốt hơn nếu chất nhũ hóa được sử dụng với lượng sao cho đạt được nồng độ khoảng từ 0,01 đến 2% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là khoảng từ 0,1 đến 1,5% trọng lượng/thể tích, và còn tốt hơn nữa là khoảng từ 0,2 đến 1,5% trọng lượng/thể tích trong nhũ tương béo thu được. Nồng độ của chất nhũ hóa trong dịch truyền trong ngăn thứ nhất nằm trong khoảng này có thể, cùng với các dấu hiệu khác của sáng chế, ngăn chặn sự hình thành các axit béo tự do trong thời gian bảo quản lâu dài, bằng cách đó ngăn chặn sự tạo ra chất không tan không mong muốn sau khi trộn hai chất lỏng trong thời gian bảo quản lâu dài.

Một ví dụ cụ thể của phương pháp được ưu tiên đặc biệt để sản xuất nhũ tương béo theo sáng chế được mô tả dưới đây. Cụ thể, dầu và/hoặc chất béo và chất nhũ hóa được bổ sung vào nước, và ít nhất một hợp phần được chọn từ glyxerol và glucoza được bổ sung vào đó. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy để điều chế nhũ tương thô. Sau đó, nhũ tương thô được nhũ hóa bằng phương pháp thông thường, như phương pháp nhũ hóa cao áp. Phương pháp nhũ hóa cao áp có thể được thực hiện, chẳng hạn, bằng cách cho nhũ tương thô đi qua thiết bị nhũ hóa, như máy trộn đều Manton Gaulin, ở tốc độ nằm trong khoảng từ 20 đến 700kg/cm² 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 bề mặt bên trong quá trình nhũ hóa, cách và thời gian chúng được bổ sung không bị giới hạn. Chẳng hạn, glyxerol và/hoặc glucoza có thể được bổ sung 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 này có thể

được nhũ hóa. Tốt hơn là, nhũ tương béo thu được chứa glyxerol và/hoặc glucoza ở nồng độ khoảng từ 5 đến 70% trọng lượng/thể tích, và tốt hơn nữa là khoảng từ 10 đến 30% trọng lượng/thể tích.

Dịch truyền trong ngăn thứ nhất còn bao gồm ít nhất một hợp phần được chọn từ nhóm gồm có các axit amin có tác dụng đệm, các axit hữu cơ hóa trị hai, và các axit hữu cơ hóa trị ba. Trong dịch truyền trong ngăn thứ nhất, tổng nồng độ của các axit amin có tác dụng đệm, các axit hữu cơ hóa trị hai, và các axit hữu cơ hóa trị ba nằm trong khoảng từ 0,15 đến 0,5g/l. Tổng nồng độ của các axit amin có tác dụng đệm được tính theo lượng của các axit amin này dưới dạng axit amin tự do. Không bị ràng buộc bởi lý thuyết, nghiên cứu của các tác giả sáng chế gợi ý rằng các axit béo tự do được hình thành do sự phân hủy của dầu và/hoặc chất béo hoặc chất nhũ hóa trong thời gian bảo quản lâu dài, và cũng đã phát hiện được rằng mức độ hình thành do phân hủy này phụ thuộc vào độ pH. Hơn nữa, sự giảm độ pH đi kèm với sự hình thành các axit béo tự do có lẽ còn thúc đẩy hơn nữa sự hình thành các axit béo tự do. Do đó, để ngăn chặn sự tạo ra chất không tan không mong muốn sau khi trộn hai chất lỏng, điều dường như quan trọng là duy trì độ pH của dịch truyền trong ngăn thứ nhất trong khoảng tối ưu. Để đạt được điều này, điều quan trọng là làm tăng tác dụng đệm của dịch truyền trong ngăn thứ nhất ở độ pH trong khoảng tối ưu để bằng cách đó duy trì độ pH của dịch truyền trong ngăn thứ nhất trong khoảng tối ưu này. Tốt hơn là, khoảng độ pH tối ưu có thể ngăn dầu và/hoặc chất béo và chất nhũ hóa không bị phân hủy để hình thành các axit béo tự do v.v. nằm trong khoảng từ 4,5 đến 6,5, còn tốt hơn nữa là từ 5,0 đến 6,5, và còn tốt hơn nữa là từ 5,5 đến 6,5.

Các axit amin có tác dụng đệm không bị giới hạn cụ thể do chúng có thể làm tăng tác dụng đệm của dịch truyền trong ngăn thứ nhất ở khoảng độ pH mà trong đó dầu và/hoặc chất béo và chất nhũ hóa được ngăn không bị phân hủy để tạo ra các axit béo tự do v.v. để bằng cách đó cho phép độ pH của dịch truyền trong ngăn thứ nhất nằm trong khoảng nêu trên. Các ví dụ bao gồm histidin, lysin, arginin, và chất tương tự. Sự có mặt của các axit amin có tác dụng đệm có thể ngăn dầu và/hoặc chất béo và chất nhũ hóa không bị phân hủy để tạo ra các axit béo tự do v.v., và ngăn chặn sự giảm độ pH của dịch truyền trong ngăn thứ hai theo thời gian. Tốt hơn nếu các axit amin có tác dụng đệm này là L-histidin và L-lysin, và tốt hơn nữa là L-histidin. Hơn nữa, tốt hơn là các

axit amin có tác dụng đệm gần như chỉ gồm có L-histidin hoặc chỉ gồm có L-histidin. Histidin còn hoạt động như chất điều chỉnh độ pH.

Các axit hữu cơ hóa trị hai và các axit hữu cơ hóa trị ba không bị giới hạn cụ thể do chúng có thể làm tăng tác dụng đệm của dịch truyền trong ngăn thứ nhất ở khoảng độ pH trong đó dầu và/hoặc chất béo và chất nhũ hóa được ngăn không bị phân hủy để hình thành các axit béo tự do v.v. để bằng cách đó cho phép độ pH của dịch truyền trong ngăn thứ nhất nằm trong khoảng nêu trên. Các ví dụ bao gồm axit citric, axit succinic, axit malic, axit tartaric, và chất tương tự. Sự có mặt của các axit hữu cơ hóa trị hai hoặc các axit hữu cơ hóa trị ba có thể ngăn dầu và/hoặc chất béo và chất nhũ hóa không bị phân hủy để hình thành các axit béo tự do v.v., và ngăn chặn sự giảm độ pH của dịch truyền trong ngăn thứ hai theo thời gian. Axit citric, axit succinic, axit malic, và axit tartaric còn hoạt động như chất điều chỉnh độ pH.

Khi dịch truyền trong ngăn thứ nhất bao gồm ít nhất một hợp phần được chọn từ nhóm gồm có các axit amin có tác dụng đệm, các axit hữu cơ hóa trị hai, và các axit hữu cơ hóa trị ba với tổng nồng độ bằng hoặc lớn hơn 0,15g/l, sự hình thành các axit béo tự do trong dịch truyền trong ngăn thứ nhất được ngăn chặn trong thời gian bảo quản lâu dài, nhờ đó ngăn chặn được sự tạo ra chất không tan không mong muốn sau khi trộn hai chất lỏng trong thời gian bảo quản lâu dài. Để đạt được tác dụng này, tốt hơn là dịch truyền trong ngăn thứ nhất bao gồm ít nhất một hợp phần được chọn từ nhóm gồm có các axit amin có tác dụng đệm, các axit hữu cơ hóa trị hai, và các axit hữu cơ hóa trị ba với tổng nồng độ bằng hoặc lớn hơn 0,2g/l. Trong dịch truyền trong ngăn thứ nhất, giới hạn trên của tổng nồng độ của ít nhất một hợp phần được chọn từ nhóm gồm có các axit amin có tác dụng đệm, các axit hữu cơ hóa trị hai, và các axit hữu cơ hóa trị ba, chẳng hạn, bằng 0,6g/l, và tốt hơn là 0,5g/l. Tổng nồng độ của ít nhất một hợp phần được chọn từ nhóm gồm có các axit amin có tác dụng đệm, các axit hữu cơ hóa trị hai, và các axit hữu cơ hóa trị ba, được chứa trong dịch truyền trong ngăn thứ nhất tốt hơn là nằm trong khoảng này, xét về hiệu suất thực tế dưới dạng chất phụ gia dược phẩm và ngăn ngừa sự đổi màu khi đường khử, như glucoza, được đưa vào. Để tóm tắt những điều nêu trên, dịch truyền trong ngăn thứ nhất bao gồm ít nhất một hợp phần được chọn từ nhóm gồm có các axit amin có tác dụng đệm, các axit hữu cơ hóa trị hai, và các axit hữu cơ hóa trị ba với tổng nồng độ tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,15 đến 0,6g/l, và tốt hơn nữa là từ

0,2 đến 0,3g/l.

Hơn nữa, các chất phụ gia khác nhau đã biết có thể được bổ sung vào các nhũ tương béo cũng có thể tùy ý được đưa vào. Các ví dụ về các chất phụ gia này bao gồm các chất điều chỉnh độ pH. Các chất điều chỉnh độ pH có thể là các chất đã biết được sử dụng trong các chế phẩm truyền. Chẳng hạn, các axit hữu cơ và các axit amin có thể được sử dụng, ngoài các axit như axit clohydric, và các chất kiềm như natri hydroxit và kali hydroxit. Các ví dụ về các axit hữu cơ bao gồm axit axetic, axit lactic, và chất tương tự. Các ví dụ về các axit amin bao gồm L-lysine và chất tương tự. Trong số các chất này, các chất tan trong dầu có thể được trộn trước với các thành phần dầu của nhũ tương, trong khi các chất tan trong nước có thể được trộn với nước dùng để tiêm, hoặc có thể được bổ sung vào pha nước của nhũ tương béo thu được. Lượng các chất phụ gia có thể được xác định thích hợp, và có thể là, chẳng hạn, giống như các lượng đã biết thông thường.

Dịch truyền trong ngăn thứ nhất bao gồm nhũ tương béo ở nồng độ, chẳng hạn, 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, tính theo lượng của các dầu và chất béo. Trong chế phẩm truyền theo sáng chế, hỗn hợp của các dịch truyền trong ngăn thứ nhất và thứ hai bao gồm nhũ tương béo ở nồng độ, chẳng hạn, 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, tính theo lượng của các dầu và chất béo.

Tốt hơn nếu dịch truyền trong ngăn thứ nhất có độ pH nằm trong khoảng từ 4,5 đến 6,5, tốt hơn nữa là từ 5,0 đến 6,5, và còn tốt hơn nữa là từ 5,5 đến 6,5. Khi độ pH nằm trong khoảng này, có thể ngăn dầu/ và chất béo và chất nhũ hóa không bị phân hủy để hình thành các axit béo tự do v.v., và làm ổn định nhũ tương béo và vitamin B₁ trong dịch truyền trong ngăn thứ nhất. Độ pH của dịch truyền trong ngăn thứ nhất có thể được điều chỉnh bằng cách sử dụng chất điều chỉnh độ pH. L-histidine, L-arginine, axit malic, axit citric, axit succinic, axit tartaric, v.v., đã được đề cập trước đây, có thể được sử dụng làm chất điều chỉnh độ pH. Cũng có thể sử dụng axit clohydric, axit axetic, axit lactic, natri hydroxit, kali hydroxit, v.v. làm chất điều chỉnh độ pH.

Tốt hơn nếu dịch truyền trong ngăn thứ nhất bao gồm đường. Các ví dụ về các

đường có thể được đưa vào bao gồm các đường khử như glucoza, fructoza, và maltoza; các đường không khử như xylitol, sorbitol, và glyxerol; và chất tương tự. Trong số các đường này, tốt hơn nếu đường khử được đưa vào dịch truyền trong ngăn thứ nhất, và tốt hơn nữa nếu glucoza được đưa vào trên quan điểm kiểm soát mức glucoza huyết v.v.. Các đường như vậy có thể được sử dụng đơn lẻ hoặc ở dạng hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất.

Tốt hơn nếu dịch truyền trong ngăn thứ nhất bao gồm đường ở nồng độ nằm trong khoảng từ 70 đến 150g/l. Hơn nữa, tốt hơn là hỗn hợp của các dịch truyền trong ngăn thứ nhất và thứ hai thu được bằng cách mở vách ngăn để thông nhau 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 khởi phát nhiễm axit trong quá trình điều trị truyền, tốt hơn nếu vitamin B₁ được đưa vào dịch truyền trong ngăn thứ nhất. Các ví dụ về vitamin B₁ có thể được đưa vào dịch truyền trong ngăn thứ nhất bao gồm thiamin clorua hydroclorua, thiamin mononitrat, prosultiamin, octotiamin, và chất tương tự.

Dịch truyền trong ngăn thứ nhất bao gồm vitamin B₁ ở nồng độ, chẳng hạn, nằm trong khoảng từ 1,5 đến 10mg/l, và tốt hơn là từ 2 đến 8mg/l, tính theo lượng thiamin. Trong chế phẩm truyền theo sáng chế, hỗn hợp của các dịch truyền trong ngăn thứ nhất và thứ hai thu được bằng cách mở vách ngăn để thông nhau tốt hơn là có nồng độ vitamin B₁ nằm trong khoảng từ 1 đến 6mg/l, và tốt hơn nữa là từ 1,5 đến 4mg/l, tính theo lượng thiamin.

Xét về việc làm tăng hơn nữa độ ổn định của vitamin B₁, tốt hơn nếu dịch truyền trong ngăn thứ nhất có độ axit có thể chuẩn độ được bằng hoặc nhỏ hơn 10. Độ axit có thể chuẩn độ được 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 để tiêm có thể thường được sử dụng làm dung môi của dịch truyền trong ngăn thứ nhất.

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

Dịch truyền trong ngăn thứ nhất có thể gần như không chứa kali. Cụm từ “gần như không chứa kali” có nghĩa là không có hợp chất chứa kali được bổ sung vào. Hơn

nữa, tốt hơn nếu dịch truyền trong ngăn thứ nhất gần như không chứa canxi. Cụm từ “gần như không chứa canxi” có nghĩa là không có hợp chất chứa canxi được bổ sung vào.

Dịch truyền trong ngăn thứ nhất có áp suất thẩm thấu tương đối nằm trong khoảng từ 2,0 đến 4,0, và tốt hơn là khoảng từ 2,0 đến 3,5. Áp suất thẩm thấu tương đối như được sử dụng ở đây để chỉ tỷ lệ so với áp suất thẩm thấu của nước muối sinh lý (tức là, tỷ lệ tương đối với áp suất thẩm thấu của nước muối sinh lý được định nghĩa là 1). Áp suất thẩm thấu tương đối của dịch truyền để chỉ tỷ lệ so với áp suất thẩm thấu của nước muối sinh lý nếu không được chỉ rõ theo cách khác.

Dịch truyền trong ngăn thứ hai

Dịch truyền trong ngăn thứ hai được sử dụng trong sáng chế bao gồm axit amin và canxi làm chất điện phân.

Các axit amin được đưa vào dịch truyền trong ngăn thứ hai không bị giới hạn, miễn là chúng có thể được đưa vào các dịch truyền axit amin để bổ sung chất dinh dưỡng cho cơ thể. Theo sáng chế, các axit amin thường được sử dụng ở dạng axit amin tự do. Tuy nhiên, các axit amin ở dạng muối được dùng, este, dẫn xuất N-axyl, hoặc dipeptit cũng có thể được sử dụng. Các ví dụ cụ thể về các axit amin tự do có thể được đưa vào dịch truyền trong 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 chất tương tự. Các ví dụ cụ thể về các muối axit amin bao gồm các 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; và chất tương tự. Các ví dụ cụ thể về các este của axit amin bao gồm L-tyrosin metyl este, L-metionin metyl este, L-metionin etyl este, và chất tương tự. Các ví dụ cụ thể về các axit N-axyl amin bao gồm N-axetyl-L-xystein, N-axetyl-L-tryptophan, N-axetyl-L-prolin, và chất tương tự. Các ví dụ cụ thể về các dipeptit của axit amin bao gồm L-tyrosyl-L-tyrosin, L-alanyl-L-tyrosin, L-arginyl-L-tyrosin, L-tyrosyl-L-arginin, và chất tương tự. Cụ thể, tốt hơn nếu L-xystein được đưa vào ở dạng axetyl-xystein, xét về độ ổn định. Các axit amin như vậy có thể được sử dụng đơn lẻ, nhưng tốt hơn là được sử dụng ở dạng kết hợp hai hoặc nhiều chất trên quan điểm bổ

sung chất dinh dưỡng. Chẳng hạn, tốt hơn nếu đưa vào ít nhất là toàn bộ các các axit amin thiết yếu (tức là, 9 loại axit amin: L-leuxin, L-isoleuxin, L-valin, L-lysin, L-threonin, L-tryptophan, L-metionin, L-phenylalanin, và L-histidin).

Tốt hơn nếu dịch truyền trong ngăn thứ hai bao gồm các axit amin ở nồng độ nằm trong khoảng từ 40 đến 120g/l, và tốt hơn nữa là từ 50 đến 100g/l, tính theo tổng lượng của các axit amin tự do. Trong chế phẩm truyền theo sáng chế, hỗn hợp của các dịch truyền trong ngăn thứ nhất và 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 40g/l, tính theo tổng lượng của các axit amin tự do.

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

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

Chất điện phân được đưa vào dịch truyền trong ngăn thứ hai là chất điện phân được sử dụng trong lĩnh vực truyền dịch và dùng làm thành phần hoạt tính chứ không phải chất phụ gia hoặc chất tương tự. Cụ thể hơn, chất điện phân là chất được chứa trong dịch cơ thể (ví dụ, máu hoặc dịch trong tế bào) (chất điện phân của dịch cơ thể), và có thể được gọi là “chất điện phân quan trọng về mặt sinh lý”. Các ví dụ cụ thể về các chất

điện phân này bao gồm kali, canxi, natri, magie, phospho, kẽm, clo, và chất tương tự. Trong chế phẩm truyền theo sáng chế, tốt hơn nếu dịch truyền trong ngăn thứ nhất không bao gồm chất điện phân này. Cụ thể, kali thường được đưa vào cả hai dịch truyền của chế phẩm truyền hai ngăn để tránh nguy cơ sử dụng nồng độ cao của kali; tuy nhiên, trong chế phẩm truyền theo sáng chế, kali được đưa vào chỉ trong dịch truyền trong ngăn thứ hai.

Các ví dụ về các nguồn canxi bao gồm các muối canxi, như canxi gluconat, canxi clorua, canxi glyxerophosphat, canxi lactat, canxi pantothenat, canxi axetat, và chất tương tự. Các muối canxi có thể ở dạng hydrat (ví dụ, canxi gluconat hydrat). Tốt hơn là dịch truyền trong ngăn thứ hai chứa canxi ở nồng độ bằng hoặc lớn hơn 1, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 6 đến 12mEq/l. Trong chế phẩm truyền theo sáng chế, hỗn hợp của các dịch truyền trong ngăn thứ nhất và ngăn thứ hai có nồng độ canxi bằng hoặc lớn hơn 1, tốt hơn là bằng hoặc lớn hơn 1 và bằng hoặc nhỏ hơn 9mEq/l, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 3 đến 6mEq/l.

Các ví dụ về nguồn kali bao gồm kali clorua, kali axetat, kali xitrat, kali glyxerophosphat, kali sulfat, kali lactat, và chất tương tự. Trong số các chất này, kali glyxerophosphat là được ưu tiên do nó cũng có tác dụng như nguồn phospho. Các nguồn kali này có thể ở dạng hydrat. Tốt hơn nếu dịch truyền trong ngăn thứ hai chứa kali ở nồng độ bằng hoặc nhỏ hơn 40mEq/l (tốt hơn nữa là từ 25 đến 40mEq/l). Trong chế phẩm truyền theo sáng chế, hỗn hợp của các dịch truyền trong ngăn thứ nhất và thứ hai có nồng độ kali tốt hơn là bằng hoặc lớn hơn 16mEq/l, tốt hơn nữa là từ 16 đến 25mEq/l, và còn tốt hơn nữa là từ 16 đến 20mEq/l.

Các ví dụ về nguồn natri bao gồm các muối natri như natri clorua, natri lactat, natri axetat, natri sulfat, natri glyxerophosphat, natri xitrat, và natri lactat. Khi chế phẩm truyền theo sáng chế chứa phospho và canxi và/hoặc magie, tốt hơn nếu sử dụng natri xitrat để làm (một phần của) nguồn natri để ngăn ngừa sự kết tủa các nguyên tố này. Nguồn natri có thể ở dạng hydrat. Dịch truyền trong ngăn thứ hai chứa natri ở nồng độ, chẳng hạn, nằm trong khoảng từ 50 đến 100mEq/l, và tốt hơn là từ 40 đến 80mEq/l. Trong chế phẩm truyền theo sáng chế, hỗn hợp của các dịch truyền trong ngăn thứ nhất và thứ hai có nồng độ natri, chẳng hạn, nằm trong khoảng từ 25 đến 50mEq/l, và tốt hơn là từ 30 đến 40mEq/l.

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

Các ví dụ được ưu tiên về nguồn phospho là các muối hữu cơ, như natri glyxerophosphat và kali glyxerophosphat, do việc sử dụng muối vô cơ làm nguồn phospho có thể dẫn đến sự kết tủa canxi phosphat hoặc magie phosphat. Khi lexitin được sử dụng làm chất nhũ hóa trong ngăn thứ nhất, lexitin này cũng tác dụng như nguồn phospho. Khi phospho từ lexitin có mặt với lượng đủ, không cần bổ sung phospho vào ngăn thứ hai, điều này là được ưu tiên do sẽ không có sự kết tủa canxi phosphat v.v. xảy ra. Dịch truyền trong ngăn thứ hai chứa phospho ở nồng độ, chẳng hạn, nằm trong khoảng từ 0 đến 20mmol/l. Trong chế phẩm truyền theo sáng chế, tốt hơn là hỗn hợp của các dịch truyền trong ngăn thứ nhất và thứ hai có nồng độ phospho nằm trong khoảng từ 1 đến 20mmol/l, và tốt hơn nữa là từ 5 đến 10mmol/l.

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

Các ví dụ về nguồn clo bao gồm natri clorua, kali clorua, magie clorua, canxi clorua, và chất tương tự. Dịch truyền trong ngăn thứ hai chứa clo ở nồng độ, chẳng hạn, nằm trong khoảng từ 50 đến 100mEq/l, và tốt hơn là từ 40 đến 80mEq/l. Trong chế phẩm truyền theo sáng chế, tốt hơn là hỗn hợp của các dịch truyền trong ngăn thứ nhất và thứ hai có nồng độ clo nằm trong khoảng từ 25 đến 60mEq/l, và tốt hơn nữa là từ 30 đến 40mEq/l.

Độ pH của dịch truyền trong ngăn thứ hai có thể được điều chỉnh tùy ý đến nằm trong khoảng từ 6,0 đến 6,8, và tốt hơn là từ 6,2 đến 6,7, bằng cách sử dụng chất điều chỉnh độ pH. Chất điều chỉnh độ pH ở đây có thể là giống như các chất nêu trên đối với dịch truyền trong ngăn thứ nhất. Khi dịch truyền trong ngăn thứ hai có độ pH nằm trong

khoảng này, các axit amin dễ bị biến đổi hóa học, như L-xystein và axit L-glutamic, có thể được làm ổn định. Hơn nữa, độ pH của hỗn hợp thu được bằng cách trộn dịch truyền trong ngăn thứ nhất và dịch truyền trong ngăn thứ hai có thể được duy trì trong khoảng tối ưu nêu dưới đây.

Việc đưa vào ít nhất một axit diprotic và/hoặc triaxit được chọn từ nhóm gồm có axit xitric, axit malic, và axit succinic trong dịch truyền trong ngăn thứ hai có thể ngăn chặn sự kết tủa canxi phosphat xảy ra do sự hình thành axit phosphoric, đây là tạp chất hoặc sản phẩm phân hủy của axit glyxerophosphoric. Cụ thể, axit xitric được ưu tiên làm axit diprotic và/hoặc triaxit. Tốt hơn là tổng nồng độ (mEq) của các axit diprotic và các triaxit trong dịch truyền trong ngăn thứ hai bằng hoặc lớn hơn nồng độ canxi (mEq).

Cũng để làm dung môi trong dịch truyền trong ngăn thứ hai, nước cất dùng để tiêm có thể thường được sử dụng.

Trong chế phẩm truyền theo sáng chế, dịch truyền trong ngăn thứ hai có áp suất thẩm thấu tương đối nằm trong khoảng từ khoảng 2,0 đến 3,5, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ khoảng 2,0 đến 3,0.

Hơn nữa, chế phẩm truyền theo sáng chế có thể tùy ý chứa chất làm ổn định. Các ví dụ về các chất làm ổn định có thể được đưa vào trong chế phẩm truyền theo sáng chế bao gồm các sulfit như natri bisulfit. Để tránh sự phân hủy của vitamin B₁ được chứa trong dịch truyền trong ngăn thứ nhất, sulfit được đưa vào dịch truyền trong ngăn thứ hai. Dịch truyền trong ngăn thứ hai bao gồm sulfit ở nồng độ, chẳng hạn, nằm trong khoảng từ 20 đến 100mg/l.

Ngoài vitamin B₁, các loại vitamin khác nhau có thể được bổ sung vào chế phẩm truyền theo sáng chế. Các loại vitamin khác nhau có thể được bổ sung ổn định vào chế phẩm truyền trong đồ chứa hai ngăn mà không cần cho chế phẩm truyền vào đồ chứa ba hoặc bốn ngăn. Đây là một trong số các đặc điểm của chế phẩm 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 truyền theo sáng chế, vitamin tan trong chất béo được bổ sung vào dịch truyền trong ngăn thứ nhất. Hơn nữa, vitamin tan trong nước có thể được bổ sung vào hoặc dịch truyền trong ngăn thứ nhất hoặc thứ hai. Tuy nhiên, như được mô tả ở trên, vitamin B₁ được bổ sung vào dịch truyền trong ngăn thứ nhất.

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

Vitamin C (axit ascorbic), khi được sử dụng, có thể được bổ sung vào dịch truyền trong ngăn thứ nhất hoặc thứ hai, hoặc cả hai. Tuy nhiên, tốt hơn nếu nó được bổ sung vào dịch truyền trong ngăn thứ hai. Khi vitamin C được bổ sung vào dịch truyền trong ngăn thứ hai, nồng độ của vitamin C trong dịch truyền trong ngăn thứ hai, chẳng hạn, nằm trong khoảng từ 50 đến 500mg/l, và tốt hơn là từ 100 đến 400mg/l. Hơn nữa, tốt hơn là trong chế phẩm truyền theo sáng chế, nồng độ vitamin C trong hỗn hợp của các dịch truyền trong ngăn thứ nhất và thứ hai được điều chỉnh để thỏa mãn các khoảng sau đây: chẳng hạn, 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.

Vitamin B₂ có thể sử dụng bao gồm riboflavin, riboflavin natri phosphat, flavin mononucleotit, và chất tương tự. Vitamin B₂, khi được sử dụng, có thể được bổ sung vào dịch truyền trong ngăn thứ nhất hoặc thứ hai, hoặc cả hai. Tuy nhiên, tốt hơn là vitamin B₂ và axit folic được cho vào trong các ngăn khác nhau để ngăn ngừa sự làm mất ổn định của axit folic gây bởi phản ứng giữa vitamin B₂ và axit folic. Chẳng hạn, khi axit folic được bổ sung vào dịch truyền trong ngăn thứ nhất, tốt hơn nếu vitamin B₂ được bổ sung vào dịch truyền trong ngăn thứ hai. Khi vitamin B₂ được bổ sung vào dịch truyền trong ngăn thứ hai, nồng độ của vitamin B₂ trong dịch truyền trong ngăn thứ hai, chẳng hạn, nằm trong khoảng từ 2,5 đến 15mg/l, và tốt hơn là từ 4 đến 8mg/l, trên cơ sở riboflavin. Hơn nữa, trong chế phẩm truyền theo sáng chế, tốt hơn là nồng độ vitamin B₂ trong hỗn hợp của các dịch truyền trong ngăn thứ nhất và thứ hai được điều chỉnh để thỏa mãn các khoảng sau đây: chẳng hạn, từ 0,5 đến 10mg/l, và tốt hơn là từ 0,5 đến 3mg/l, tính theo riboflavin.

Vitamin B₆ có thể sử dụng bao gồm pyridoxin, các muối của pyridoxin, như pyridoxin hydroclorua, và chất tương tự. Vitamin B₆, khi được sử dụng, có thể được bổ

sung vào dịch truyền trong ngăn thứ nhất hoặc thứ hai, hoặc cả hai. Tuy nhiên, vitamin B₆ trở nên rất không bền với ánh sáng khi nó có mặt cùng với vitamin B₂. Do đó, tốt hơn nếu vitamin B₆ được bổ sung vào dịch truyền trong đó vitamin B₂ không được bổ sung. Khi vitamin B₆ được bổ sung vào dịch truyền trong ngăn thứ nhất, nồng độ của vitamin B₆ trong dịch truyền trong ngăn thứ nhất, chẳng hạn, nằm trong khoảng từ 2 đến 10mg/l, và tốt hơn là từ 2,5 đến 6mg/l, tính theo pyridoxin. Hơn nữa, trong chế phẩm truyền theo sáng chế, tốt hơn là nồng độ vitamin B₆ trong hỗn hợp của các dịch truyền trong ngăn thứ nhất và thứ hai được điều chỉnh để thỏa mãn các khoảng sau đây: chẳng hạn, từ 1 đến 10mg/l, và tốt hơn là từ 1,5 đến 4,5mg/l, tính theo pyridoxin.

Axit folic, khi được sử dụng, có thể được bổ sung vào dịch truyền trong ngăn thứ nhất hoặc thứ hai, hoặc cả hai; tuy nhiên, tốt hơn là được bổ sung vào dịch truyền trong ngăn thứ nhất. Khi axit folic được bổ sung vào dịch truyền trong ngăn thứ nhất, nồng độ của axit folic trong dịch truyền trong ngăn thứ nhất, chẳng hạn, nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,8mg/l, và tốt hơn là từ 0,2 đến 0,6mg/l. Hơn nữa, trong chế phẩm truyền theo sáng chế, tốt hơn là nồng độ axit folic trong hỗn hợp của các dịch truyền trong ngăn thứ nhất và thứ hai được điều chỉnh để thỏa mãn các khoảng sau: chẳng hạn, nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,7mg/l, và tốt hơn là từ 0,2 đến 0,4mg/l.

Vitamin B₁₂ có thể sử dụng bao gồm xyanocobalamin, hydroxocobalamin axetat, methylcobalamin, và chất tương tự. Vitamin B₁₂, khi được sử dụng, có thể được bổ sung vào dịch truyền trong ngăn thứ nhất hoặc thứ hai, hoặc cả hai; tuy nhiên, tốt hơn là được bổ sung vào dịch truyền trong ngăn thứ nhất khi ngăn thứ hai chứa sulfit. Khi vitamin B₁₂ được bổ sung vào dịch truyền trong ngăn thứ nhất, nồng độ của vitamin B₁₂ trong dịch truyền trong ngăn thứ nhất, chẳng hạn, nằm trong khoảng từ 2 đến 10µg/l, và tốt hơn là từ 2,5 đến 6µg/l. Hơn nữa, trong chế phẩm truyền theo sáng chế, tốt hơn là nồng độ vitamin B₁₂ trong hỗn hợp của các dịch truyền trong ngăn thứ nhất và thứ hai được điều chỉnh để thỏa mãn các khoảng sau: chẳng hạn, từ 0,5 đến 10mg/l, và tốt hơn là từ 0,5 đến 3mg/l.

Để làm niacin, chẳng hạn, tốt hơn là nicotinamit được sử dụng. Niacin, khi được sử dụng, có thể được bổ sung vào dịch truyền trong ngăn thứ nhất hoặc thứ hai, hoặc cả hai; tuy nhiên, tốt hơn là nó được bổ sung vào dịch truyền trong ngăn thứ hai. Khi niacin được bổ sung vào dịch truyền trong ngăn thứ hai, nồng độ của niacin trong dịch truyền

trong ngăn thứ hai, chẳng hạn, nằm trong khoảng từ 10 đến 100mg/l, và tốt hơn là từ 20 đến 50mg/l. Hơn nữa, trong chế phẩm truyền theo sáng chế, tốt hơn là nồng độ niacin trong hỗn hợp của các dịch truyền trong ngăn thứ nhất và thứ hai được điều chỉnh để thỏa mãn các khoảng sau: chẳng hạn, từ 5 đến 50mg/l, và tốt hơn là từ 5 đến 25mg/l.

Để làm axit pantothenic, tốt hơn là panthenol được sử dụng. Axit pantothenic, khi được sử dụng, có thể được bổ sung vào dịch truyền trong ngăn thứ nhất hoặc thứ hai, hoặc cả hai. Khi axit pantothenic được bổ sung vào dịch truyền trong ngăn thứ nhất hoặc thứ hai, nồng độ của axit pantothenic, chẳng hạn, nằm trong khoảng từ 5 đến 30mg/l, và tốt hơn là từ 10 đến 20mg/l, tính theo panthenol. Hơn nữa, trong chế phẩm truyền theo sáng chế, nồng độ panthenol trong hỗn hợp của các dịch truyền trong ngăn thứ nhất và thứ hai được điều chỉnh để thỏa mãn các khoảng sau: chẳng hạn, từ 2,5 đến 15mg/l, và tốt hơn là từ 5 đến 10mg/l.

Biotin, khi được sử dụng, có thể được bổ sung vào dịch truyền trong ngăn thứ nhất hoặc thứ hai, hoặc cả hai; tuy nhiên, tốt hơn là nó được bổ sung vào dịch truyền trong ngăn thứ hai. Khi biotin được bổ sung vào dịch truyền trong ngăn thứ hai, nồng độ của biotin trong dịch truyền trong ngăn thứ hai, chẳng hạn, 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 truyền theo sáng chế, tốt hơn là nồng độ biotin trong hỗn hợp của các dịch truyền trong ngăn thứ nhất và thứ hai được điều chỉnh để thỏa mãn các khoảng sau: chẳng hạn, từ 1 đến 50 μ g/l, và tốt hơn là từ 10 đến 40 μ g/l.

Để làm vitamin A, tốt hơn nếu retinol palmitat được sử dụng. Hơn nữa, dầu vitamin A được tạo ra bằng cách hòa tan retinol palmitat trong dầu cũng có thể được sử dụng. Vitamin A, là chất tan trong chất béo, được bổ sung vào dịch truyền trong ngăn thứ nhất. Nồng độ của vitamin A trong dịch truyền trong ngăn thứ nhất, chẳng hạn, nằm trong khoảng từ 1000 đến 5000IU/l, và tốt hơn là từ 2000 đến 4000IU/l. Hơn nữa, trong chế phẩm truyền theo sáng chế, tốt hơn là nồng độ vitamin A trong hỗn hợp của các dịch truyền trong ngăn thứ nhất và thứ hai được điều chỉnh để thỏa mãn các khoảng sau: chẳng hạn, từ 500 đến 2500IU/l, và tốt hơn là từ 1000 đến 2000IU/l. "IU" là chữ viết tắt của đơn vị quốc tế (international unit). Nó còn được gọi là đơn vị vitamin A.

Để làm vitamin D, tốt hơn nếu cholecalciferol (vitamin D₃) được sử dụng. Vitamin D, là chất tan trong chất béo, được bổ sung vào dịch truyền trong ngăn thứ nhất.

Nồng độ của vitamin D trong dịch truyền trong ngăn thứ nhất, chẳng hạn, nằm trong khoảng từ 2 đến 10 μ g/l, và tốt hơn là từ 2,5 đến 6 μ g/l. Hơn nữa, trong chế phẩm truyền theo sáng chế, tốt hơn là nồng độ vitamin D trong hỗn hợp của các dịch truyền trong ngăn thứ nhất và thứ hai được điều chỉnh để thỏa mãn các khoảng sau: chẳng hạn, từ 0,5 đến 10 μ g/l, và tốt hơn là từ 0,5 đến 3 μ g/l.

Để làm vitamin E, tốt hơn nếu tocopherol axetat được sử dụng. Vitamin E, là chất tan trong chất béo, được bổ sung vào dịch truyền trong ngăn thứ nhất. Nồng độ của vitamin E trong dịch truyền trong ngăn thứ nhất, chẳng hạn, nằm trong khoảng từ 2 đến 50mg/l, và tốt hơn là từ 5 đến 20mg/l. Hơn nữa, trong chế phẩm truyền theo sáng chế, tốt hơn là nồng độ vitamin E trong hỗn hợp của các dịch truyền trong ngăn thứ nhất và thứ hai được điều chỉnh để thỏa mãn các khoảng sau: chẳng hạn, từ 1 đến 25mg/l, và tốt hơn là từ 2,5 đến 10mg/l.

Để làm vitamin K, tốt hơn nếu phytonadion (vitamin K₁) được sử dụng. Vitamin K, là chất tan trong chất béo, được bổ sung vào dịch truyền trong ngăn thứ nhất. Nồng độ của vitamin K trong dịch truyền trong ngăn thứ nhất, chẳng hạn, nằm trong khoảng từ 50 đến 2500 μ g/l, và tốt hơn là từ 80 đến 2000 μ g/l. Hơn nữa, trong chế phẩm truyền theo sáng chế, tốt hơn là nồng độ vitamin K trong hỗn hợp của các dịch truyền trong ngăn thứ nhất và thứ hai được điều chỉnh để thỏa mãn các khoảng sau: chẳng hạn, từ 20 đến 1200 μ g/l, và tốt hơn là từ 30 đến 1000 μ g/l.

Ví dụ được ưu tiên về các thành phần hoạt tính được chứa trong các chế phẩm dịch truyền trong ngăn thứ nhất và thứ hai được thể hiện dưới đây. Ít nhất một hợp phần được chọn từ nhóm gồm có các axit amin có tác dụng đệm, các axit hữu cơ hóa trị hai, và các axit hữu cơ hóa trị ba được bổ sung riêng rẽ vào ngăn thứ nhất.

Dịch truyền trong 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

Cholecalxiferol: 2,5-5 μ g/l
Tocopherol axetat: 5-20mg/l
Phytonadion: 80-2000 μ g/l
Panthenol: 10-20mg/l
Dịch truyền trong ngăn thứ hai
L-leuxin: 5-15g/l
L-isoleuxin: 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
Axetylxytein: 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: 20-80µg/l

Nicotinamit: 20-50mg/l

Cả hai dịch truyền trong ngăn thứ nhất và ngăn thứ hai có thể được sản xuất bằng phương pháp đã biết để sản xuất dịch truyền. Chẳng hạn, các dịch truyền trong ngăn thứ nhất và ngăn thứ hai có thể được điều chế bằng cách hòa tan mỗi thành phần của dịch truyền được mô tả ở trên trong nước cất dùng để tiêm. Tốt hơn nếu các thành phần tan trong chất béo được sử dụng, chẳng hạn, trong quá trình nhũ hóa như được mô tả ở trên.

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

Ở thời điểm sử dụng chế phẩm truyền theo sáng chế, dịch truyền trong ngăn thứ nhất và dịch truyền trong ngăn thứ hai được trộn với nhau. Hỗn hợp của các dịch truyền trong ngăn thứ nhất và ngăn thứ hai này có độ pH bằng hoặc nhỏ hơn 6,53, và tốt hơn là bằng hoặc nhỏ hơn 6,4. Độ pH của hỗn hợp nằm trong khoảng này, cùng với các dấu hiệu của sáng chế, có thể ngăn chặn được sự tạo ra chất không tan không mong muốn sau khi trộn hai chất lỏng trong thời gian bảo quản lâu dài. Cụ thể hơn, trước hết, các dấu hiệu khác của sáng chế ngăn chặn được sự tạo ra các axit béo tự do trong dịch truyền trong ngăn thứ nhất trong thời gian bảo quản lâu dài. Hơn nữa, bằng cách điều chỉnh độ pH của hỗn hợp trong khoảng nêu trên, sự tạo ra chất không tan không mong muốn trong hỗn hợp do sự có mặt của các axit béo tự do được ngăn chặn.

Do đó, cuối cùng để ngăn chặn sự tạo ra chất không tan không mong muốn, điều quan trọng là kết hợp một cách hiệu quả các dấu hiệu khác của sáng chế, cụ thể, dấu hiệu trong đó dịch truyền trong ngăn thứ nhất bao gồm ít nhất một hợp phần được chọn từ nhóm gồm có các axit amin có tác dụng đệm, các axit hữu cơ hóa trị hai, và các axit hữu cơ hóa trị ba, như histidin, với tổng nồng độ bằng hoặc lớn hơn 0,15g/l; và dấu hiệu trong đó hỗn hợp có độ pH bằng hoặc nhỏ hơn 6,53. Theo nghĩa này, phù hợp khi dịch truyền trong ngăn thứ nhất bao gồm ít nhất một hợp phần được chọn từ nhóm gồm có các axit amin có tác dụng đệm, các axit hữu cơ hóa trị hai, và các axit hữu cơ hóa trị ba với tổng nồng độ bằng hoặc lớn hơn 0,15g/l, và hỗn hợp có độ pH bằng hoặc nhỏ hơn 6,53. Tốt hơn nếu (1) dịch truyền trong ngăn thứ nhất bao gồm ít nhất một hợp phần được chọn từ nhóm gồm có các axit amin có tác dụng đệm, các axit hữu cơ hóa trị hai,

và các axit hữu cơ hóa trị ba với tổng nồng độ bằng hoặc lớn hơn 0,3g/l, và hỗn hợp có độ pH bằng hoặc nhỏ hơn 6,53; hoặc (2) dịch truyền trong ngăn thứ nhất bao gồm ít nhất một hợp phần được chọn từ nhóm gồm có các axit amin có tác dụng đệm, các axit hữu cơ hóa trị hai, và các axit hữu cơ hóa trị ba với tổng nồng độ bằng hoặc lớn hơn 0,2g/l, và hỗn hợp có độ pH bằng hoặc nhỏ hơn 6,4.

Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng các axit béo tự do tạo ra chất không tan không mong muốn trong hỗn hợp, cụ thể là khi các axit béo tự do tạo muối với Ca^{2+} . Do đó, cuối cùng để ngăn chặn sự tạo ra chất không tan không mong muốn, tốt hơn nếu nồng độ Ca^{2+} được giảm xuống trong hỗn hợp của các dịch truyền trong ngăn thứ nhất và ngăn thứ hai, và tốt hơn nếu nồng độ Ca^{2+} nằm trong khoảng từ 3 đến 6mEq/l trong hỗn hợp của các dịch truyền trong ngăn thứ nhất và thứ hai.

Tốt hơn nếu chế phẩm truyền theo sáng chế có độ axit có thể chuẩn độ được nằm trong khoảng từ 1 đến 10 và tốt hơn là áp suất thẩm thấu tương đối nằm trong khoảng từ 2 đến 3.

Hơn nữa, trong chế phẩm truyền theo sáng chế, tỷ lệ thể tích giữa dịch truyền trong ngăn thứ nhất và dịch truyền trong ngăn thứ hai được xác định thích hợp, chẳng hạn, theo thể tích chất lỏng của các dịch truyền trong ngăn thứ nhất và ngăn thứ hai được mô tả ở trên. Xét về độ ổn định của mỗi thành phần và việc điều chỉnh áp suất thẩm thấu trong mỗi ngăn, tỷ lệ thể tích (dịch truyền trong ngăn thứ nhất:dịch truyền trong ngăn thứ hai), chẳng hạn, bằng 3:2-3:5.

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

Giá trị năng lượng gần đúng của mỗi thành phần có thể được xác định bằng cách nhân lượng (g) với 4 đối với đường, nhân với 9 đối với chất béo, và nhân với 4 đối với axit amin. Cụ thể, giá trị năng lượng của đường bằng khoảng 4kcal/g, giá trị năng lượng của chất béo bằng khoảng 9kcal/g, và giá trị năng lượng của axit amin bằng khoảng

4kcal/g. Giá trị năng lượng gần đúng có thể được xác định dựa trên thông tin này. Do đó, giá trị năng lượng của hỗn hợp được mô tả ở trên được dựa trên giá trị tính được.

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

Bảng 1

Các chất điện phân	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
Các 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
	Cholecalxiferol	2,5 μ g
	Tocopherol axetat	5mg
	Phytonadion	1mg
Các chất phụ gia	Lexitin lòng đỏ trứng	2,4g
	L-histidin	0,2g

Dạng sử dụng của chế phẩm truyền

Chế phẩm truyền theo sáng chế được sử dụng để duy trì dinh dưỡng cho bệnh nhân trong thời kỳ phẫu thuật khi bệnh nhân bị giảm protein-huyết nhẹ hoặc suy dinh dưỡng nhẹ do ăn uống không đủ hoặc khi bệnh nhân đang trong giai đoạn xâm lấn. Cụ thể, chế phẩm truyền được sử dụng thích hợp để duy trì dinh dưỡng cho bệnh nhân gặp khó khăn trong việc tiếp nhận hỗ trợ dinh dưỡng qua đường miệng trong giai đoạn hậu phẫu hoặc do rối loạn tiêu hóa và tương tự (tốt hơn là, bệnh nhân đã trải qua phẫu thuật cắt bỏ dạ dày). Chế phẩm truyền theo sáng chế được sử dụng cho bệnh nhân trong từ 1 đến 14 ngày sau khi phẫu thuật, và tốt hơn là từ 1 đến 3 ngày sau khi phẫu thuật. Trạng

thái dinh dưỡng của bệnh nhân có thể bằng cách đó được duy trì ở trạng thái có lợi cho sức khỏe. Liều lượng và tỷ lệ liều lượng có thể được xác định thích hợp xét về mỗi triệu chứng, độ tuổi, và yếu tố tương tự của bệnh nhân. Cụ thể, khi chế phẩm truyền theo sáng chế được sử dụng, chế phẩm truyền có thể duy trì, bởi bản thân nó, trạng thái dinh dưỡng của bệnh nhân ở trạng thái có lợi cho sức khỏe trong suốt thời gian sử dụng.

Tốt hơn là, chế phẩm truyền theo sáng chế được sử dụng vào tĩnh mạch ngoại vi. Nói cách khác, tốt hơn nếu chế phẩm truyền theo sáng chế là chế phẩm truyền để truyền trong tĩnh mạch ngoại vi. Nói chung, việc sử dụng dịch truyền có áp suất thẩm thấu quá cao vào trong tĩnh mạch ngoại vi có thể gây đau mạch hoặc bệnh viêm tĩnh mạch. Tuy nhiên, không có nguy cơ như vậy khi chế phẩm truyền theo sáng chế được sử dụng. Do đó, tác dụng của chế phẩm truyền theo sáng chế được chứng minh thích hợp khi chế phẩm truyền được sử dụng trong tĩnh mạch ngoại vi.

Đồ chứa dịch truyền

Đồ chứa trong đó dịch truyền trong ngăn thứ nhất và dịch truyền trong ngăn thứ hai được cho vào không bị giới hạn cụ thể do đồ chứa có hai ngăn có thể được thông nhau với nhau. Các ví dụ bao gồm các đồ chứa hai ngăn (các túi dịch truyền) mà trong đó các ngăn được ngăn cách bởi vách ngăn có thể được mở thông, như các đồ chứa trong đó vách ngăn được tạo ra bởi nắp bịt kín có thể dễ dàng bóc ra (công bố đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Nhật Bản chưa xét nghiệm số H2-4671, Công bố đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền giải pháp hữu ích Nhật Bản chưa xét nghiệm số H5-5138, và tài liệu tương tự), các đồ chứa trong đó vách ngăn được tạo ra bằng cách kẹp khoảng trống giữa các ngăn (công bố đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Nhật Bản chưa xét nghiệm số S63-309263 và tài liệu tương tự), và các đồ chứa trong đó cách thông nhau khác có thể mở vách ngăn được cung cấp cho vách ngăn (công bố đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Nhật Bản đã xét nghiệm số S63-20550 và tài liệu tương tự). Trong số chúng, túi dịch truyền trong đó vách ngăn được tạo ra bởi nắp bịt kín có thể dễ dàng bóc ra là được ưu tiên do nó thích hợp để sản xuất hàng loạt và các ngăn có thể dễ dàng tạo ra sự thông nhau. Hơn nữa, các loại chất dẻo có thể thấm khí khác nhau thường được sử dụng cho đồ chứa y tế được sử dụng làm các vật liệu của đồ chứa nêu trên. Các ví dụ bao gồm các loại chất dẻo mềm dẻo, như polyetylen, polypropylen, polyvinyl

clorua, copolyme etylen-vinyl axetat liên kết ngang, copolyme etylen- α -olefin, các hỗn hợp của các polyme như vậy, và các vật liệu lớp chứa các polyme này.

Các dịch truyền trong ngăn thứ nhất và thứ hai có thể được nạp và đóng gói trong đồ chứa bằng phương pháp thông thường. Chẳng hạn, các ngăn được nạp các dịch truyền trong điều kiện áp suất khí trơ, hàn kín và diệt khuẩn bằng nhiệt.

Quá trình diệt khuẩn bằng nhiệt có thể được thực hiện bằng phương pháp đã biết, như diệt khuẩn bằng hơi nước cao áp hoặc diệt khuẩn bằng dòng xối nước nóng. Nếu cần, quá trình diệt khuẩn bằng nhiệt có thể được tiến hành dưới áp suất khí trơ như cacbon dioxit hoặc nitơ. Chế phẩm truyền theo sáng chế không tạo ra chất không tan không mong muốn ngay cả khi được diệt khuẩn trong hơi nước cao áp ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 116 đến 121°C.

Hơn nữa, tốt hơn là các dịch truyền trong ngăn thứ nhất và thứ hai được chứa trong đồ chứa được đóng gói cùng với chất chống oxy hóa ở túi bên ngoài ngăn oxy để chắc chắn ngăn được sự thoái biến, oxy hóa, v.v.. Cụ thể, khi túi dịch truyền mà trong đó vách ngăn được tạo ra bởi nắp bịt kín có thể dễ dàng bóc ra được được sử dụng làm đồ chứa, tốt hơn là túi dịch truyền được đóng gói theo cách mà túi dịch truyền được gấp lại, chẳng hạn, một nửa, ở phần nắp bịt kín có thể dễ dàng bóc ra để ngăn vách ngăn không bị mở thông bởi áp suất bên trong. Hơn nữa, chẳng hạn, việc nạp và đóng gói này có thể tùy ý được thực hiện với khí trơ.

Các màng, các tấm và vật liệu tương tự được sử dụng thông thường hoặc rộng rãi được tạo ra từ các vật liệu khác nhau có thể được sử dụng làm các vật liệu của túi bên ngoài ngăn oxy thích hợp cho việc đóng gói. Các ví dụ cụ thể bao gồm copolyme rượu etylen vinylic, polyvinyliden clorua, polyacrylonitril, rượu polyvinylic, polyamit, polyeste, và vật liệu tương tự. Các ví dụ còn bao gồm các màng và các tấm được tạo ra từ các vật liệu bao gồm ít nhất một trong số các vật liệu này.

Các chất chống oxy hóa có thể sử dụng bao gồm các chất chống oxy hóa đã biết khác nhau, như các chất bao gồm, để làm thành phần hoạt tính, sắt (III) hydroxit, sắt (III) oxit, sắt carbua, hoặc các hợp chất sắt khác, và chúng bao gồm phenol trọng lượng phân tử thấp và than hoạt tính. Các ví dụ về tên sản phẩm của các sản phẩm thương mại thông thường bao gồm Ageless (sản phẩm của Mitsubishi Gas Chemical), Moduran (sản

phẩm của Nippon Kayaku), Secur (sản phẩm của Nippon Soda), Tamotsu (sản phẩm của Oji Kako), Keepit (sản phẩm của Drenco), và sản phẩm tương tự.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được mô tả chi tiết hơn dưới đây dựa vào các ví dụ. Tuy nhiên, sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ sau đây.

Sản xuất các chế phẩm truyền

1. Sản xuất các dịch truyền trong ngăn thứ nhất từ 1 đến 4

Dầu đậu nành tinh chế, lexitin lòng đỏ trứng tinh chế, và glucoza với lượng được thể hiện trong bảng 2 được bổ sung vào nước. Hỗn hợp tạo ra được nhũ hóa thô bằng cách sử dụng máy trộn đều. Sau đó, nhũ tương thô tạo ra được nhũ hóa mịn bằng cách sử dụng thiết bị nhũ hóa cao áp (Manton-Gaulin). Hơn nữa, L-histidin với lượng được thể hiện trong bảng 2 và nước được bổ sung vào đó để tạo ra tổng thể tích của mỗi nhũ tương bằng 300ml. Hơn nữa, axit clohydric được sử dụng để điều chỉnh độ pH. Các dịch truyền trong ngăn thứ nhất thu được bằng cách này có áp suất thẩm thấu tương đối bằng 2,9 và độ axit có thể chuẩn độ được bằng 1,

Bảng 2

	Hỗn hợp bào chế 1	Hỗn hợp bào chế 2	Hỗn hợp bào chế 3	Hỗn hợp bào chế 4
Dầu đậu nành tinh chế	10 g			
Glucoza	37,5 g			
Lexitin lòng đỏ trứng tinh chế	1,2 g			
L-histidin	0,03 g	0,06 g	0,09 g	0,15 g
Độ pH	6,3	6,3	6,3	6,3

2. Hỗn hợp bào chế của các dịch truyền trong ngăn thứ hai từ A đến D

Các axit amin, các chất điện phân, và chất ổn định (natri hydro sulfit) với các lượng được thể hiện trong bảng 3 được hòa tan trong nước cất dùng để tiêm để điều chế dung dịch chất điện phân axit amin. Hơn nữa, độ pH của dung dịch chất điện phân được điều chỉnh đến các mức được thể hiện trong bảng 3 bằng axit axetic băng, và tổng thể tích của mỗi dung dịch được điều chỉnh đến 250ml, tạo ra các dịch truyền trong ngăn thứ hai. Các dịch truyền trong ngăn thứ hai thu được bằng cách này có áp suất thẩm thấu tương đối bằng 2,7. Các dịch truyền trong ngăn thứ hai có nồng độ axit xitric bằng 12,68mEq/l và nồng độ canxi bằng 10,00mEq/l.

Bảng 3

	Hỗn hợp bào chế A	Hỗn hợp bào chế B	Hỗn hợp bào chế C
L-leuxin	2,100 g		
L-isoleuxin	1,200 g		
L-valin	1,200 g		
L-lysin hydroclorua	1,965 g		
L-threonin	0,855 g		
L-tryptophan	0,300 g		
L-metionin	0,585 g		
Axetylzystein	0,202 g		
L-phenylalanin	1,050 g		
L-tyrosin	0,075 g		
L-arginin	1,575 g		
L-histidin	0,750 g		
L-alanin	1200 g		
L-prolin	0,750 g		
L-serin	0,450 g		
Glyxin	0,885 g		
Axit L-aspartic	0,150 g		
Axit L-glutamic	0,150 g		
Natri clorua	0,215 g		
Kali clorua	0,220 g		
Natri xitrat hydrat	0,311 g		
Dung dịch natri L-lactat (60%) (dưới dạng natri L-lactat)	1,967 g (1,180 g)		
Dung dịch kali glyxerophosphat 50% (dưới dạng kali glyxerophosphat)	1,750 g (0,875 g)		
Canxi gluconat hydrat	0,561 g		
Magie sulfat hydrat	0,309 g		
Kẽm sulfat hydrat	0,72 mg		
Natri bisulfit	12,5 mg		
Độ pH	6,5	6,7	6,9

3. Nạp và đóng gói

Bằng cách sử dụng đồ chứa polyetylen hai ngăn với các ngăn được phân chia bởi nắp bật kín có thể dễ dàng bóc ra, các hỗn hợp bào chế từ 1 đến 4 được cho vào làm dịch truyền trong ngăn thứ nhất trong các ngăn phía dưới của các đồ chứa, trong khi các hỗn hợp bào chế từ A đến C được cho vào làm dịch truyền trong ngăn thứ hai trong các ngăn phía trên của các đồ chứa. Sau khi áo suât ở khoảng trống của mỗi ngăn được thay bằng khí nitơ và mỗi đồ chứa được hàn lại, việc diệt khuẩn bằng hơi nước cao áp được

thực hiện ở nhiệt độ 116°C trong 26 phút. Sau đó, mỗi đồ chứa được gấp lại ở phần nắp bịt kín có thể dễ dàng bóc ra, và bao bọc bằng chất chống oxy hóa trong túi bên ngoài được làm bằng màng chắn khí, bằng cách đó thu được chế phẩm truyền. Ba chế phẩm của cùng một dịch truyền được điều chế đối với mỗi loại.

Các chế phẩm truyền thu được ở trên, chứa các hỗn hợp bào chế từ 1 đến 4 làm dịch truyền trong ngăn thứ nhất và hỗn hợp bào chế A làm dịch truyền trong ngăn thứ hai, được bảo quản ở 60°C/độ ẩm tương đối 75% trong 3 tuần, và sau đó dịch truyền trong ngăn thứ nhất và dịch truyền trong ngăn thứ hai được trộn. Liệu chất không tan không mong muốn có được tạo ra không được khẳng định ngay sau khi trộn, 26 giờ sau khi trộn, và 48 giờ sau khi trộn. Độ pH được xác định 48 giờ sau khi trộn. Bảng 4 thể hiện các kết quả này.

Liệu các axit béo tự do có được hình thành hay không được đánh giá trực quan theo các tiêu chuẩn sau đây.

A: không có chất không tan không mong muốn được quan sát trên bề mặt bên trong của đồ chứa.

B: chất không tan không mong muốn màu trắng được quan sát trên bề mặt bên trong của đồ chứa.

Bảng 4

ing 4

Ngăn phía trên: dịch truyền trong ngăn thứ hai (độ pH)	Ngăn phía dưới: dịch truyền trong ngăn thứ nhất (lượng L-histidin được bổ sung)	Lượt thử nghiệm	Xác nhận về sự tạo ra chất không tan không mong muốn			Độ pH
			Thời gian đo			
			Ngay sau khi trộn	26 giờ sau khi trộn	48 giờ sau khi trộn	
Hỗn hợp bào chế A (pH=6,5)	Hỗn hợp bào chế 1 (0,1g/l)	thứ nhất	A	B	B	6,40
		thứ hai	A	B	B	6,39
		thứ ba	A	B	B	6,40
	Hỗn hợp bào chế 2 (0,2g/l)	thứ nhất	A	A	A	6,41
		thứ hai	A	A	A	6,40
		thứ ba	A	A	A	6,41
	Hỗn hợp bào chế 3 (0,3g/l)	thứ nhất	A	A	A	6,39
		thứ hai	A	A	A	6,40
		thứ ba	A	A	A	6,39
	Hỗn hợp bào chế 4 (0,5g/l)	thứ nhất	A	A	A	6,37
		thứ hai	A	A	A	6,37
		thứ ba	A	A	A	6,38

Khi chế phẩm truyền bao gồm hỗn hợp bào chế 1 chứa L-histidin ở nồng độ

0,1g/l làm dịch truyền trong ngăn thứ nhất, chất không tan không mong muốn màu trắng bắt đầu được quan sát trên bề mặt bên trong của các đồ chứa chứa chế phẩm 26 giờ sau khi trộn.

Các chế phẩm truyền thu được ở trên, mỗi chế phẩm chứa một trong số các hỗn hợp bào chế từ 1 đến 4 làm dịch truyền trong ngăn thứ nhất và chứa hỗn hợp bào chế B làm dịch truyền trong ngăn thứ hai, được bảo quản ở 60°C/độ ẩm tương đối 75% trong 3 tuần, và sau đó dịch truyền trong ngăn thứ nhất và dịch truyền trong ngăn thứ hai được trộn. Việc chất không tan không mong muốn có được tạo ra hay không được xác nhận ngay sau khi trộn, 26 giờ sau khi trộn, và 48 giờ sau khi trộn. Độ pH được xác định 48 giờ sau khi trộn. Bảng 5 thể hiện các kết quả này.

Việc các axit béo tự do có được hình thành hay không được xác nhận theo cách giống như được mô tả ở trên.

Bảng 5

Bảng 3

Ngăn phía trên: dịch truyền trong ngăn thứ hai (độ pH)	Ngăn phía dưới: dịch truyền trong ngăn thứ nhất (lượng L-histidin được bổ sung)	Lượt thử nghiệm	Các nhận về sự tạo ra chất không tan không mong muốn			Độ pH
			Thời gian đo			
			Ngay sau khi trộn	26 giờ sau khi trộn	48 giờ sau khi trộn	
Hỗn hợp bào chế B (pH=6,7)	Hỗn hợp bào chế 1 (0,03g/l)	thứ nhất	A	B	B	6,53
		thứ hai	A	B	B	6,53
		thứ ba	A	B	B	6,53
	Hỗn hợp bào chế 2 (0,03g/l)	thứ nhất	A	B	B	6,54
		thứ hai	A	B	B	6,55
		thứ ba	A	B	B	6,54
	Hỗn hợp bào chế 3 (0,03g/l)	thứ nhất	A	A	A	6,53
		thứ hai	A	A	A	6,53
		thứ ba	A	A	A	6,53
	Hỗn hợp bào chế 4 (0,03g/l)	thứ nhất	A	A	A	6,51
		thứ hai	A	A	A	6,52
		thứ ba	A	A	A	6,52

Khi chế phẩm truyền bao gồm hỗn hợp bào chế 1 chứa L-histidin ở nồng độ 0,1g/l làm dịch truyền trong ngăn thứ nhất, chất không tan không mong muốn màu trắng bắt đầu được quan sát trên bề mặt bên trong của các đồ chứa chứa chế phẩm 26 giờ sau khi trộn. Hơn nữa, khi chế phẩm truyền bao gồm hỗn hợp bào chế 2 và hỗn hợp bào chế B và có độ pH bằng 6,54 hoặc 6,55 sau khi trộn, chất không tan không mong muốn màu trắng bắt đầu được quan sát trên bề mặt bên trong của các đồ chứa chứa hỗn hợp của hỗn hợp bào chế 2 và hỗn hợp bào chế B 26 giờ sau khi trộn.

Các chế phẩm truyền thu được ở trên, mỗi chế phẩm chứa một trong số các hỗn hợp bào chế từ 1 đến 4 làm dịch truyền trong ngăn thứ nhất và hỗn hợp bào chế C làm dịch truyền trong ngăn thứ hai, được bảo quản ở 60°C/độ ẩm tương đối 75% trong 3 tuần, và sau đó dịch truyền trong ngăn thứ nhất và dịch truyền trong ngăn thứ hai được trộn. Việc chất không tan không mong muốn có được tạo ra hay không được xác nhận ngay sau khi trộn, 26 giờ sau khi trộn, và 48 giờ sau khi trộn. Độ pH được xác định 48 giờ sau khi trộn. Bảng 6 thể hiện các kết quả này.

Việc các axit béo tự do có được hình thành hay không được xác nhận theo cách giống như được mô tả ở trên.

Bảng 6

Bảng 6

Ngăn phía trên: dịch truyền trong ngăn thứ hai (độ pH)	Ngăn phía dưới: dịch truyền trong ngăn thứ nhất (lượng L-histidin được bổ sung)	Lượt thử nghiệm	Xác nhận về sự tạo ra chất không tan không mong muốn			Độ pH
			Thời gian đo			
			Ngay sau khi trộn	26 giờ sau khi trộn	48 giờ sau khi trộn	
Hỗn hợp bào chế C (pH 6,9)	Hỗn hợp bào chế 1 (0,03g/300ml)	thứ nhất	A	B	B	6,66
		thứ hai	A	B	B	6,68
		thứ ba	A	B	B	6,68
	Hỗn hợp bào chế 2 (0,06g/300ml)	thứ nhất	A	B	B	6,67
		thứ hai	A	B	B	6,68
		thứ ba	A	B	B	6,68
	Hỗn hợp bào chế 3 (0,09g/300ml)	thứ nhất	A	B	B	6,68
		thứ hai	A	B	B	6,68
		thứ ba	A	B	B	6,68
	Hỗn hợp bào chế 4 (0,15g/300ml)	thứ nhất	A	B	B	6,65
		thứ hai	A	B	B	6,65
		thứ ba	A	B	B	6,65

48 giờ sau khi trộn, tất cả các chế phẩm truyền chứa hỗn hợp bào chế C có độ pH=6,9 làm dịch truyền trong ngăn thứ hai có độ pH cao hơn 6,53, bất kể hỗn hợp bào chế nào trong số các hỗn hợp bào chế từ 1 đến 4 được sử dụng làm dịch truyền trong ngăn thứ nhất. Hơn nữa, chất không tan không mong muốn màu trắng bắt đầu được quan sát trên bề mặt bên trong của các đồ chứa 26 giờ sau khi trộn.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm truyền bao gồm hai ngăn được ngăn cách bởi vách ngăn có thể mở để thông nhau,

ngăn thứ nhất chứa dịch truyền trong ngăn thứ nhất bao gồm nhũ tương béo và còn bao gồm L-histidin,

ngăn thứ hai chứa dịch truyền trong ngăn thứ hai bao gồm axit amin và ít nhất là canxi làm chất điện phân,

trong đó

tổng nồng độ của L-histidin trong dịch truyền trong ngăn thứ nhất nằm trong khoảng từ 0,15 đến 0,5g/l, và

hỗn hợp của các dịch truyền trong ngăn thứ nhất và ngăn thứ hai có độ pH bằng hoặc nhỏ hơn 6,53 như được đo 48 giờ sau khi vách ngăn được mở để thông nhau.

2. Chế phẩm truyền theo điểm 1, trong đó nhũ tương béo bao gồm chất nhũ hóa, và dịch truyền trong ngăn thứ nhất bao gồm chất nhũ hóa ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,01 đến 2% trọng lượng/thể tích.

3. Chế phẩm truyền theo điểm 1 hoặc 2, trong đó hỗn hợp của các dịch truyền trong ngăn thứ nhất và ngăn thứ hai sau khi vách ngăn được mở để thông nhau chứa Ca^{2+} ở nồng độ bằng hoặc lớn hơn 1mEq/l.

4. Chế phẩm truyền theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó dịch truyền trong ngăn thứ hai còn chứa ít nhất là axit xitric làm chất điện phân, và dịch truyền trong ngăn thứ hai có nồng độ axit xitric (mEq) bằng hoặc lớn hơn nồng độ canxi (mEq).

5. Hỗn hợp của các dịch truyền trong ngăn thứ nhất và ngăn thứ hai theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4 thu được bằng cách mở vách ngăn để thông nhau.