



(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)



1-0048294

(51)^{2022.01} A61K 9/00; A61P 7/08; A61K 47/12

(13) B

(21) 1-2022-08021

(22) 12/05/2021

(86) PCT/IB2021/054055 12/05/2021

(87) WO2021/229467 A1 18/11/2021

(30) a202002870 12/05/2020 UA; u202003063 22/05/2020 UA

(45) 25/07/2025 448

(43) 25/04/2023 421A

(73) M.T.K. MEDICAL CENTER LIMITED LIABILITY COMPANY (UA)

Amosova str. 10 Kyiv, 03680, Ukraine

(72) GUMENIUK, Mykola Ivanovych (UA); DERKACH, Nataliia Mykolaiivna (UA);
KONDRATSKYI, Bohdan Oleksiiiovych (UA); DERKACH, Dmytro Ivanovych
(UA).

(74) Công ty TNHH Sở hữu trí tuệ VIPATCO (VIPATCO CO., LTD.)

(54) DUNG DỊCH THÂM THẤU CAO (HYPEROSMOLAR) KẾT HỢP ĐỂ TIÊM
TRUYỀN

(21) 1-2022-08021

(57) Sáng chế đề cập đến lĩnh vực y học, cụ thể là các loại dược phẩm thẩm thấu cao (hyperosmolar) dùng ngoài đường tiêu hoá ở dạng dung dịch tiêm truyền. Dung dịch thẩm thấu cao kết hợp để tiêm truyền bao gồm polyol, natri clorua, kali clorua, canxi clorua, magiê clorua, natri lactat và nước pha tiêm truyền. Dung dịch theo sáng chế có hiệu quả trong việc điều trị các rối loạn vi tuần hoàn và rối loạn tuần hoàn máu ngoại vi, có tác dụng kiềm hóa nhanh hơn, giảm nguy cơ quá liều ion lactat và có tác dụng lưu biến, giải độc và chống sốc.

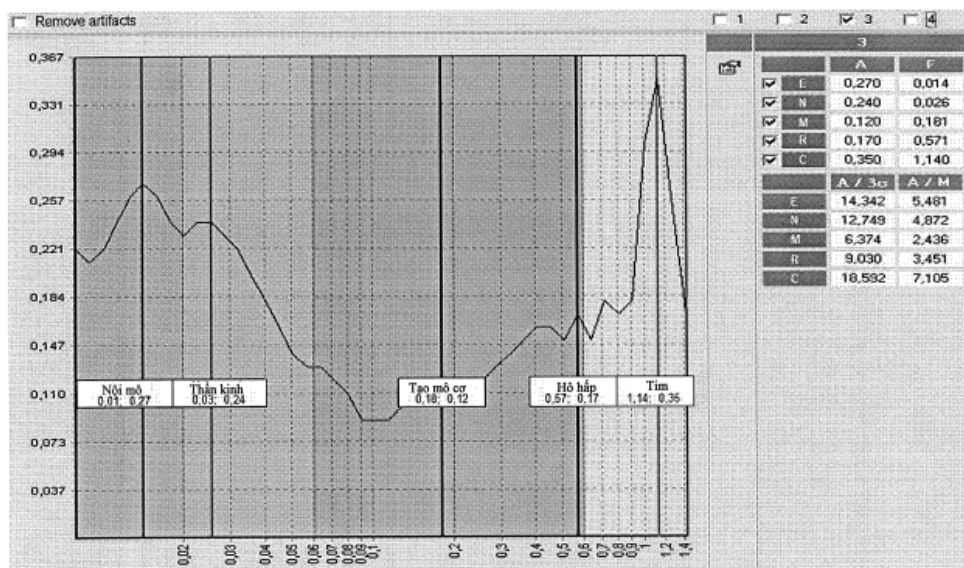


Fig. 1

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến lĩnh vực y học, cụ thể là các dược phẩm thâm thấu cao dùng ngoài đường tiêu hoá ở dạng dung dịch tiêm truyền.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Dung dịch tiêm truyền là các dược phẩm được đưa vào cơ thể con người bằng cách truyền tĩnh mạch và sử dụng hệ thống truyền dịch. Các chỉ định chính cho việc kê đơn liệu pháp tiêm truyền là:

- lượng máu không đủ;
- suy giảm tính chất lưu biến của máu;
- suy giảm cân bằng nước - muối và axit - bazơ trong máu;
- mất nước nghiêm trọng;
- say rượu, v.v.

Theo hiệu quả điều trị, các dung dịch tiêm truyền thường được chia thành các nhóm.

Nhóm thứ nhất bao gồm các dung dịch tiêm truyền có tác dụng huyết động lực. Các giải pháp tiêm truyền huyết động lực (các thuật ngữ khác được tìm thấy trong tài liệu - chống sốc và thể tích máu) đóng vai trò là chất thay thế huyết tương, đồng thời khôi phục thể tích, huyết động lực và tuần hoàn máu trong trường hợp mất máu và sốc. Các polyme hòa tan trong nước như gelatin và tinh bột hydroxyetyl (HES) được sử dụng làm hoạt chất dược phẩm (API) trong các dung dịch tiêm truyền huyết động lực, trong đó tác dụng điều trị của các dung dịch tiêm truyền (thời gian lưu thông trong dòng máu và tác dụng huyết động lực) phụ thuộc trực tiếp vào đặc tính của polyme. Trong thực hành y tế hiện nay, các polyme có trọng lượng phân tử trung bình và thấp, đặc trưng bởi các tác dụng phụ ít rõ rệt hơn, được sử dụng thường xuyên nhất.

Tuy nhiên, các dung dịch huyết động lực để tiêm truyền có nhược điểm bao gồm hiệu quả điều trị hẹp. Do đó, chúng chủ yếu chỉ được sử dụng để điều chỉnh tình trạng thể tích máu của bệnh nhân.

Ngoài ra, nhược điểm của các dung dịch tiêm truyền huyết động lực có chứa HES là tác động tiêu cực rõ rệt đến chức năng thận, trong số các tác dụng phụ khác. Ví dụ, thường xuyên sử dụng dung dịch STABIZOL® để tiêm truyền (xem tại trang web <https://compendium.com.ua/dec/271727/>) có chứa HES với trọng lượng phân tử trung bình là 45.000 Dalton và nồng độ mol thay thế 0,7 và natri clorua, đi kèm với các trường hợp đau thận, dẫn đến việc ngừng điều trị và không thể sử dụng thêm dược phẩm.

Ngoài ra, nhược điểm của các dung dịch truyền huyết động lực có chứa gelatin bao gồm các phản ứng dị ứng ở mức độ nghiêm trọng khác nhau, thậm chí dẫn đến sốc phản vệ. Một đại diện nổi tiếng của loại dược phẩm này là dung dịch tiêm truyền GELOFUSINE (xem tại địa chỉ trang web [http://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?\[26777\]](http://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?[26777])) chứa gelatin succiny hóa có trọng lượng phân tử trung bình API (trọng lượng phân tử trung bình 30.000 Da) và natri clorua. Điểm nổi bật của thông tin kê đơn đối với dược phẩm GELOFUZINE là phản ứng phản vệ nghiêm trọng (độ III hoặc độ IV) là rất hiếm gặp (tần suất <1:10.000). Tuy nhiên, không thể loại bỏ nguy cơ xảy ra các tác dụng phụ nghiêm trọng như vậy, do đó, bệnh nhân sử dụng GELOFUSINE cần được giám sát y tế liên tục đối với các phản ứng dị ứng xảy ra.

Nhóm thứ hai bao gồm các dung dịch tiêm truyền để điều chỉnh cân bằng nước - muối và axit - bazơ trong máu. Chúng được sử dụng để bổ sung lượng máu bị mất và ổn định lượng huyết tương tuần hoàn, cải thiện các đặc tính lưu biến của máu, bình thường hóa thành phần ion và độ pH của máu, cũng như bù nước và giải độc nói chung. Trên thực tế, các dung dịch tiêm truyền thuộc nhóm này là dung dịch muối không chứa các thành phần cao phân tử.

Các đại diện sau đây của nhóm dung dịch tiêm truyền thứ hai đã được biết đến. Dung dịch tiêm truyền ACESOL (xem tại địa chỉ trang web [http://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?\[14778\]](http://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?[14778])) chứa 200 mg natri axetat trihydrat, 500 mg natri clorua và 100 mg kali clorua trên 100 ml dung dịch. Nhược điểm của dược phẩm này là hàm lượng muối kali cao, có thể dẫn đến sự phát triển của chứng tăng kali máu. Trong quá trình tiêm truyền lượng lớn dược phẩm ACESOLUM, bệnh nhân có thể

bị rối loạn chuyển hóa, dẫn đến nhu cầu sử dụng dược phẩm bổ sung natri để điều chỉnh cân bằng điện giải trong máu của bệnh nhân.

Một dung dịch tiêm truyền thuộc nhóm thứ hai được biết đến khác là LACTASOL (xem tại trang web <https://www.piluli.kharkov.ua/drugs/drug/1544/>). LACTASOL chứa natri clorua 0,62 % trọng lượng, kali clorua 0,03 % trọng lượng, canxi clorua 0,016 % trọng lượng, magiê clorua 0,01 % trọng lượng, natri lactat 0,336 % trọng lượng, natri bicacbonat 0,03 % trọng lượng. Thành phần ion của dược phẩm như sau: Na^+ - 140,0 mmol/L, K^+ - 4,0 mmol/L, Ca^{++} - 1,5 mmol/L, Mg^{++} - 1,0 mmol/L, Cl^- - 116 mmol/L, HCO_3^- - 4,0 mmol/L, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{SOO}^-$ - 30,0 mmol/L, độ thẩm thấu - 294 mOsm/L. Nhược điểm của dược phẩm này là không ổn định sau khi tiệt trùng do có natri bicacbonat. Ngoài ra, lượng natri lactat trong dược phẩm này là không đáng kể. Do đó, khi sử dụng dược phẩm LACTASOL để điều chỉnh cân bằng axit - bazơ trong máu, cần phải tiêm truyền một lượng đáng kể dược phẩm này, dẫn đến quá tải dòng máu trong cơ thể.

Dung dịch tiêm truyền STEROFUNDIN ISO cũng được biết đến (xem tại trang web <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=24436>) có chứa sự kết hợp của thành phần kiềm hóa, chẳng hạn như natri axetat và axit L-malic, và chứa ion natri - 145,0 mmol/L, ion kali - 4,0 mmol/L, ion canxi - 2,5 mmol/L, ion magiê - 1,0 mmol/L, ion clorua - 127,0 mmol /L, ion axetat - 24,0 mmol/L và ion malat - 5,0 mmol/L.

Dung dịch tiêm truyền STEROFUNDIN ISO, cũng như các dung dịch tiêm truyền trong nhóm thứ hai nêu trên là dung dịch đẳng trương muối, và do đó, có tác dụng dược lý rất hạn chế.

Một dung dịch tiêm truyền nước muối được biết đến nhiều hơn là HARTMAN'S SOLUTION (xem tại trang web [http://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?\[24214\]](http://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?[24214])) có chứa natri clorua, kali clorua, natri lactat, canxi clorua đihydrat, magiê clorua hexahydrat. 100 ml dược phẩm chứa natri clorua - 0,6 g; kali clorua - 0,04 g; natri lactat - 0,303 g; canxi clorua đihydrat - 0,2013 g; magiê clorua hexahydrat - 0,02 g. Nhược điểm của dược phẩm HARTMAN'S SOLUTION là độ thẩm thấu thấp. Dược phẩm này là một dung dịch nhược trương, điều này hạn chế đáng kể việc sử dụng dược phẩm này, bởi vì việc sử dụng dược phẩm này

với liều lượng lớn có thể dẫn đến phù nội bào của các cơ quan nội tạng và chủ yếu là phù não và tăng áp lực nội sọ của bệnh nhân. Trong trường hợp thiếu oxy nghiêm trọng, HARTMAN'S SOLUTION có thể làm trầm trọng thêm tình trạng nhiễm toan lactic đang phát triển.

Một dung dịch tiêm truyền nước muối khác được biết đến là DARROW'S SOLUTION (xem tại trang web <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=1526>). 100 ml được phẩm chứa natri clorua - 0,4 g; kali clorua - 0,267 g; natri lactat - 0,594 g. DARROW'S SOLUTION có phạm vi ứng dụng hạn chế. Ngoài ra, nhược điểm của dược phẩm này là hàm lượng kali cao, dẫn đến nguy cơ tăng kali máu cao và cần phải kiểm soát chặt chẽ nồng độ kali trong huyết thanh của bệnh nhân. DARROW'S SOLUTION là một dung dịch không cân bằng vì nó chỉ chứa các ion natri và kali dưới dạng cation (ion dương), do đó, thành phần của dược phẩm này khác biệt đáng kể so với thành phần của huyết tương, có thể dẫn đến mất cân bằng axit - bazơ và nước - điện giải khi sử dụng dung dịch tiêm truyền không cân bằng này.

Nhóm dung dịch tiêm truyền thứ ba bao gồm các dung dịch tiêm truyền có tác dụng kết hợp (phức hợp), có thể được sử dụng làm dung dịch huyết động lực, dung dịch giải độc và dung dịch điều hòa cân bằng nước - muối và axit - bazơ trong máu. Hiện tại, các giải pháp truyền dịch kết hợp là hứa hẹn nhất, vì chúng có thể được sử dụng để điều trị nhiều loại bệnh và tình trạng bệnh lý.

Có một dung dịch kết hợp đã biết để tiêm truyền là RHEOSORBILACT® (xem tại trang web <https://compendium.com.ua/dec/267128/>) có chứa polyol, chẳng hạn như sorbitol, với lượng 6 % trọng lượng, natri lactat - 1,9 % trọng lượng, natri clorua - 0,6 % trọng lượng, kali clorua - 0,03 % trọng lượng, canxi clorua - 0,01 % trọng lượng, magiê clorua - 0,02 % trọng lượng. Thành phần ion của dược phẩm này như sau: Na^+ - 278,2 mmol/L, K^+ - 4,0 mmol/L, Ca^{++} - 0,9 mmol/L, Mg^{++} - 2,1 mmol/L, Cl^- - 112,7 mmol/L, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{SOO}^-$ - 175,5 mmol/L. Độ thẩm thấu của dược phẩm này là 891 mOsm/L. RHEOSORBILACT® có đặc tính thay thế huyết tương và khử độc, được chỉ định sử dụng trong các trường hợp sau:

- điều trị sốc rối loạn vi tuần hoàn;
- rối loạn khác nhau của lưu thông máu ngoại vi;
- điều chỉnh cân bằng nước - muối;

- điều trị kết hợp tác ruột;
- các bệnh truyền nhiễm kèm theo nhiễm độc nặng, nôn mửa và tiêu chảy nhiều lần;
- trong thực hành phẫu thuật để điều trị hội chứng phản ứng viêm toàn thân (nhiễm trùng huyết);
- điều trị các bệnh về đường mật, như rối loạn vận động túi mật, hội chứng sau cắt bỏ túi mật;
- là một phần của liệu pháp bảo tồn kết hợp của viêm tụy cấp;
- trong thực hành thần kinh, cụ thể, để điều trị thiếu máu não và bệnh thần kinh do tiểu đường.

Vi tuần hoàn - một thuật ngữ chung bao gồm lưu lượng máu và lưu lượng bạch huyết trong các vi mạch máu, cũng như các quá trình trao đổi chất xảy ra qua thành của các vi mạch máu, và vận chuyển chất lỏng và chất ra ngoài mạch. Chức năng chính của vi tuần hoàn là trao đổi chất. Lưu lượng máu liên tục đảm bảo bài tiết các chất thải và cung cấp chất dinh dưỡng cho các mô của cơ thể. Một chức năng quan trọng khác của vi tuần hoàn là duy trì áp lực bằng cách đảm bảo sự cân bằng của chất lỏng đi vào hoặc đi ra khỏi các mô và mạch máu.

Dòng máu vi tuần hoàn bao gồm các mạch máu có đường kính không vượt quá 100 μm (tiểu động mạch, tiểu tĩnh mạch, mao mạch, v.v.).

Rối loạn vi tuần hoàn được chia thành các loại sau:

- rối loạn ngoại mạch, chẳng hạn như những thay đổi trong vận chuyển dịch kẽ quanh mạch, sự thoái hóa của mô basophils (bạch cầu ái kiềm) và giải phóng các hoạt chất sinh học và enzym vào mô mạch xung quanh;
- rối loạn nội mạch, chẳng hạn như thay đổi độ nhớt của máu và đông máu, bùn hồng cầu và tốc độ máu;
- rối loạn thành vi mạch, chẳng hạn như thay đổi tính thấm thấu thành mạch và tạo màng tế bào máu.

Rối loạn vi tuần hoàn là kết quả của nhiều bệnh và là một triệu chứng nguy hiểm vì nó dẫn đến rối loạn chuyển hóa và hoạt động bất thường của các mô và cơ quan. Những lý do chính cho sự phát triển của rối loạn vi tuần hoàn là quá trình viêm, tăng

protein máu, mất nước, thiếu oxy, nhiễm toan, nhiễm độc, giảm thể tích máu, tăng thể tích máu, sốc. Một số bệnh này cần được điều trị ngay lập tức vì chúng đe dọa đến tính mạng (ví dụ, sốc).

Sốc - là một quá trình bệnh lý cấp tính xảy ra do không đủ máu cung cấp cho các cơ quan và mô và có thể dẫn đến tử vong. Rối loạn tuần hoàn trong cơ thể và sốc có thể phát triển vì những lý do sau:

- giảm tổng lượng máu trong cơ thể (ví dụ, do mất máu);
- sự giãn nở đột ngột của các mạch máu và tăng thể tích của chúng (do phản ứng dị ứng, đau đớn);
- rối loạn tim (nhồi máu cơ tim);
- quá trình viêm nhiễm (nhiễm trùng huyết).

Tại Mỹ, mỗi năm có khoảng 1,2 triệu người được cấp cứu trong tình trạng sốc, nguy cơ tử vong rất cao, từ 20 đến 50%.

Tuần hoàn ngoại biên là sự chuyển động của máu trong một cơ quan. Trong số các rối loạn tuần hoàn ngoại vi chính sau đây:

- 1) thiếu máu cục bộ là tình trạng giảm lưu lượng máu trong cơ quan hoặc mô do giảm cung cấp máu cho động mạch;
- 2) sung huyết động mạch là sự gia tăng lưu lượng máu trong một cơ quan hoặc mô do sự mở rộng của lòng động mạch và sự gia tăng lưu lượng máu từ nó;
- 3) sung huyết tĩnh mạch là sự gia tăng lượng máu đổ đầy vào một cơ quan hoặc mô do lưu lượng máu qua tĩnh mạch bị suy giảm;
- 4) huyết khối là tình trạng suy giảm các đặc tính của máu dẫn đến cục máu đông trong lòng mạch máu;
- 5) thuyên tắc là hiện tượng đóng lòng mạch do sự di chuyển của các chất lạ (thuyên tắc) trong dòng máu;
- 6) chảy máu là hiện tượng máu chảy ra từ mạch máu do tính toàn vẹn bị suy giảm hoặc tăng tính thấm của thành mạch.

Hậu quả nghiêm trọng của rối loạn tuần hoàn ngoại vi là nhồi máu, nghĩa là hoại tử một cơ quan hoặc một phần của nó, phát triển do rối loạn tuần hoàn trong đó.

Nhiễm độc là một quá trình tổn thương cơ quan do tác hại của thuốc độc và chất

độc. Nhiễm độc có thể xảy ra vì nhiều lý do, chẳng hạn như sự xâm nhập của các chất có hại vào cơ thể từ bên ngoài hoặc sự hình thành của chúng bên trong cơ thể. Nhiễm độc cũng có thể được gây ra bởi các bệnh, chẳng hạn như các bệnh truyền nhiễm, khi cơ thể bị ngộ độc do các sản phẩm của hoạt động sống của mầm bệnh gây ra. Một trong những cơ chế để chống lại tác động của nhiễm độc là giải độc bằng cách dùng các dung dịch tiêm truyền vào máu (tăng tốc bài tiết các chất độc hại ra khỏi cơ thể thông qua lượng nước của cơ thể).

Nhiễm trùng huyết là rối loạn chức năng của các cơ quan do sự phát triển của hội chứng phản ứng viêm toàn thân. Nhiễm trùng huyết xảy ra trong cơ thể do các bệnh truyền nhiễm gây ra bởi các mầm bệnh khác nhau. Các phương pháp điều trị nhiễm trùng hiệu quả bao gồm liệu pháp kết hợp sử dụng các dược phẩm tiêm truyền để giải độc, điều chỉnh huyết động lực, nuôi dưỡng qua đường tĩnh mạch, truyền máu và các biện pháp khác.

Do đó, cơ chế hoạt động phức tạp của dung dịch tiêm truyền RHEOSORBILACT® đã biết góp phần vào việc sử dụng đa mục đích của nó trong thực hành lâm sàng. Tuy nhiên, dược phẩm RHEOSORBILACT® không phải là dược phẩm đa năng. Do đó, các chống chỉ định cơ thể (soma) chung đối với việc sử dụng dược phẩm RHEOSORBILACT® bao gồm nhiễm kiềm do bất kỳ nguồn gốc nào (hô hấp, chuyển hóa, v.v.), hội chứng đông máu nội mạch lan tỏa (DIC), xuất huyết não, xuất huyết tiêu hóa với cầm máu không ổn định, huyết khối cấp tính (do nguy cơ biến chứng thuyên tắc huyết khối). Không nên sử dụng RHEOSORBILACT® để sơ cứu vết thương cho đến khi máu ngừng chảy (do khả năng làm giảm độ nhớt của máu, dược phẩm này có thể cản trở quá trình đông máu). Chống chỉ định cũng bao gồm các dạng suy tim nặng và suy thận cấp (trong trường hợp không chạy thận nhân tạo).

Các nhược điểm của dược phẩm đã biết cũng bao gồm:

- một trong những thành phần của dược phẩm RHEOSORBILACT®, chẳng hạn như natri lactat, được chứa với số lượng đủ lớn, có thể gây ra tình trạng quá tải của cơ thể với lactat và là gánh nặng cho gan trong quá trình chuyển hóa một lượng lớn lactat;
- không đủ tốc độ bắt đầu hành động;
- khả năng phát triển các tác dụng phụ khi sử dụng dược phẩm đã biết để điều trị bệnh nhân không dung nạp fructoza;

- không đủ hiệu quả của hành động của nó trong điều trị vi tuần hoàn và rối loạn tuần hoàn máu ngoại biên.

Vấn đề kỹ thuật khách quan cần giải quyết là bào chế một loại dược phẩm dạng dung dịch tiêm truyền có tác dụng phối hợp, hiệu quả và an toàn trong điều trị các rối loạn vi tuần hoàn và tuần hoàn ngoại biên, phục hồi cân bằng muối - nước, đặc tính lưu biến của máu và trương lực mao mạch ở các nhóm dân số khác nhau, bao gồm bệnh nhân mắc bệnh tiểu đường và không dung nạp fructoza; được đặc trưng bởi sự khởi đầu nhanh hơn của hành động kiềm hóa, giảm nguy cơ quá liều của cơ thể bệnh nhân với ion lactat; và được sử dụng để thực hiện chiến lược truyền dịch hạn chế.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật khách quan được giải quyết bằng cách đưa vào thành phần của dung dịch tiêm truyền hai chất mang kiềm dự trữ bổ sung, cho phép giảm hàm lượng natri lactat trong thành phần cuối cùng của dung dịch tiêm truyền trong khi vẫn duy trì độ thẩm thấu cần thiết của dung dịch và đạt được hiệu quả bổ sung lợi ích mở rộng phạm vi hoạt động của nó. Là chất mang độ kiềm dự trữ bổ sung, được đề xuất sử dụng hỗn hợp natri axetat và L-malat với lượng được tính toán để duy trì giá trị tối ưu của độ thẩm thấu tổng của dung dịch siêu thẩm thấu để tiêm truyền. Đồng thời, so với các chất tương tự hiện có, lượng lactat trong dung dịch tiêm truyền theo sáng chế có thể đạt được cao hơn gấp 4 lần và tổng lượng lactat thấp hơn so với nguyên mẫu gần nhất (RHEOSORBILACT®), cho phép đạt được mục tiêu sử dụng dung dịch tiêm truyền trong trường hợp bệnh nhân có nguy cơ bị quá liều ion lactat.

Vấn đề kỹ thuật khách quan cũng được giải quyết bằng hàm lượng cân bằng của ba chất mang độ kiềm dự trữ trong dung dịch tiêm truyền theo sáng chế. Vì các ion lactat được chuyển hóa ở gan và các ion axetat và malat - trong cơ, nên việc giảm tổng lượng ion lactat trong dung dịch tiêm truyền sẽ giảm gánh nặng cho gan khi sử dụng dung dịch theo sáng chế để tiêm truyền. Ngoài ra, việc sử dụng các thành phần của dung dịch tiêm truyền, có chứa các anion axetat và malat, làm chất mang độ kiềm dự trữ, cho phép giảm thiểu mức tiêu thụ oxy trong các mô cần thiết cho sự hình thành bicacbonat, điều này rất quan trọng đối với bệnh nhân bị sốc, người bị suy hô hấp.

Ngoài ra, các vấn đề kỹ thuật khách quan bổ sung cũng được giải quyết, chẳng hạn như điều chỉnh hiệu quả tình trạng nhiễm toan chuyển hóa và tăng cường tác dụng

chống tăng huyết áp và giải độc của dung dịch tiêm truyền nhờ sử dụng thành công có tính toán và lựa chọn một cách khoa học lượng ion malat và axetat được đưa vào dung dịch tiêm truyền; bắt đầu tác dụng nhanh hơn và biểu hiện tác dụng kiềm hóa do sử dụng natri axetat làm một trong những chất mang độ kiềm dự trữ.

Sáng chế đề cập đến dung dịch thẩm thấu cao kết hợp để tiêm truyền chứa polyol, natri clorua, kali clorua, canxi clorua, magiê clorua, natri lactat và nước pha tiêm truyền, ngoài ra còn chứa natri axetat và L-malat, với tỷ lệ thành phần tính theo trọng lượng khô sau đây, wt. %:

Polyol	4 - 7;
Natri clorua	0,54 - 0,66;
Kali clorua	0,027 - 0,033;
Canxi clorua	0,008 - 0,012;
Magiê clorua	0,017 - 0,023;
Natri lactat	1,35 - 1,65;
Natri axetat	0,234 - 0,286;
L-malat	0,120 - 0,145;
Nước pha tiêm	còn lại đến 100%.

Theo các phương án khác nhau, sáng chế đề xuất dung dịch thẩm thấu cao kết hợp để tiêm truyền bao gồm sorbitol, xylitol, hoặc hỗn hợp của chúng ở dạng polyol.

Một phương án của sáng chế đề xuất dung dịch tiêm truyền thẩm thấu cao kết hợp chứa canxi clorua, magiê clorua, natri lactat, natri axetat ở dạng muối khan hoặc hydrat tinh thể.

Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất dung dịch tiêm truyền thẩm thấu cao kết hợp chứa L-malat ở dạng axit L-malic hoặc muối natri của axit L-malic.

Một phương án khác của sáng chế đề xuất dung dịch thẩm thấu cao kết hợp để tiêm truyền chứa sorbitol, natri clorua, kali clorua, canxi clorua, magiê clorua, natri lactat, natri axetat, L-malat và nước pha tiêm truyền, với tỷ lệ thành phần tính theo trọng lượng khô sau đây, wt. %:

Sorbitol	5 - 7;
Natri clorua	0,54 - 0,66;

Kali clorua	0,027 - 0,033;
Canxi clorua	0,008 - 0,012;
Magiê clorua	0,017 - 0,023;
Natri lactat	1,35 - 1,65;
Natri axetat	0,234 - 0,286;
L-malat	0,120 - 0,145;
Nước pha tiêm	còn lại đến 100%.

Tuy nhiên, một phương án khác theo sáng chế đề xuất dung dịch thẩm thấu cao kết hợp để tiêm truyền chứa xylitol, natri clorua, kali clorua, canxi clorua, magiê clorua, natri lactat, natri axetat, L-malat và nước pha tiêm truyền, với tỷ lệ thành phần tính theo trọng lượng khô sau đây, wt. %

Xylitol	4 - 6;
Natri clorua	0,54 - 0,66;
Kali clorua	0,027 - 0,033;
Canxi clorua	0,008 - 0,012;
Magiê clorua	0,017 - 0,023;
Natri lactat	1,35 - 1,65;
Natri axetat	0,234 - 0,286;
L-malat	0,120 - 0,145;
Nước pha tiêm	còn lại đến 100%.

Một phương án khác của sáng chế đề xuất dung dịch thẩm thấu cao kết hợp để tiêm truyền có giá trị độ thẩm thấu nằm trong khoảng 880 - 920 mOsm/L.

Các thành phần dược phẩm có hoạt tính chính của dung dịch tiêm truyền theo sáng chế là polyol, chẳng hạn như rượu sorbitol hexahydric hoặc rượu xylitol pentahydric; chất mang kiềm dự trữ - natri lactat, natri axetat (thành phần kiềm hóa); L-malat và chất điện giải.

Chất mang kiềm dự trữ là những chất do quá trình trao đổi chất trong cơ thể con người tạo thành các ion bicacbonat, do đó bổ sung khả năng đệm của máu.

Vì dung dịch tiêm truyền RHEOSORBILACT® đã biết có chứa một lượng đủ lớn chất mang kiềm dự trữ như natri lactat (19 mg/ml), nên không thể sử dụng dung dịch

này để điều trị bệnh nhân có nồng độ lactat trong máu cao hoặc bệnh gây nhiễm toan lactic (tình trạng thiếu oxy, ung thư, bệnh tim mạch, tiểu đường, v.v.). Do đó, khả năng phát triển các tác dụng phụ có thể xảy ra khi sử dụng dung dịch tiêm truyền đã biết phần nào thu hẹp các lựa chọn sử dụng nó trong thực hành lâm sàng.

Để khắc phục những nhược điểm đã biết của nguyên mẫu, thay vì đưa một lượng lớn natri lactat vào dung dịch tiêm truyền, các tác giả đã đề xuất thay đổi thành phần kiềm hóa này thành sự kết hợp của 3 chất mang kiềm dự trữ, chẳng hạn như natri lactat, natri axetat và L- malat. Điều này giúp tránh các tác động tiêu cực của việc cơ thể bệnh nhân dùng quá liều ion lactat trong quá trình trị liệu tiêm truyền bằng cách sử dụng nguyên mẫu và làm cho dung dịch thẩm thấu cao kết hợp theo sáng chế để tiêm truyền an toàn hơn và linh hoạt hơn khi sử dụng so với nguyên mẫu. Trong trường hợp này, thành phần định tính và định lượng của dung dịch tiêm truyền theo sáng chế được phát triển theo cách sao cho tổng độ thẩm thấu của dung dịch được duy trì ở mức hiệu quả gần 900 mOsmol/L \pm 2%.

Dung dịch tiêm truyền theo sáng chế có chứa chất mang độ kiềm dự trữ, cụ thể là natri lactat, ở nồng độ 1,5% (133 mmol/L), cao gấp 4 lần so với hàm lượng của nó trong các dung dịch đẳng áp phổ biến nhất (ví dụ, trong dược phẩm RINGER'S LACTAT SOLUTION - <http://mozdocs.kiev.ua/lixiview.php?id=13629>), nhưng ít hơn trong dược phẩm RHEOSORBILACT® (169,6 mmol/L). Natri lactat giúp điều chỉnh cân bằng axit-bazơ trong huyết tương, cũng như tham gia vào các phản ứng chuyển hóa cacbonhydrat và năng lượng, làm mới và kích thích chức năng tế bào của hệ thống lưới nội mô, gan và thận. Không giống như các dung dịch tiêm truyền có chứa natri bicacbonat, chất mang độ kiềm dự trữ như natri lactat có phản ứng trung tính. Natri lactat là chất mang kiềm dự trữ tác dụng chậm. Khi natri lactat được đưa vào dòng máu, natri, CO₂ và H₂O được giải phóng và tạo thành natri bicacbonat, dẫn đến tăng dự trữ kiềm trong máu. Việc điều chỉnh nhiễm toan chuyển hóa bằng natri lactat diễn ra chậm (vì natri lactat được đưa vào quá trình chuyển hóa) và không gây ra những biến động mạnh về mức độ pH trong máu. Tác dụng của natri lactat thể hiện trong 20 - 30 phút sau khi dùng dung dịch tiêm truyền theo sáng chế.

Chất mang độ kiềm dự trữ như natri axetat điều chỉnh tốt nhiễm toan chuyển hóa và được chuyển hóa hoàn toàn thành một lượng natri bicacbonat tương đương trong vòng

1,5 - 2 giờ. Natri axetat không gây phù não kẽ nội bào và tăng kết tập tiểu cầu và hồng cầu. Điều quan trọng là natri axetat có tác dụng kiềm hóa cao với mức tiêu thụ O_2 tối thiểu. Natri axetat được chuyển hóa chủ yếu trong mô cơ bởi acetyl-coenzym A-synthetase và cuối cùng được chuyển thành cacbon monoxit và nước. Tác dụng kiềm hóa của axetat thể hiện rất nhanh; nồng độ ion HCO_3^- tăng trong vòng 15 phút sau khi bắt đầu truyền ion axetat; 90% lượng ion axetat được sử dụng bị oxy hóa trong vòng vài phút; từ 60% đến 80% ion axetat được bài tiết dưới dạng CO_2 qua phổi trong vòng 1 đến 12 giờ. Sự chuyển hóa ion axetat không thay đổi ở bệnh nhân đái tháo đường và không có thay đổi về nồng độ gluco và insulin. Axetat là nguồn năng lượng cung cấp 209 kcal/mol. Nó cũng đóng một vai trò quan trọng trong quá trình chuyển hóa cacbonhydrat và lipid (axetat thay thế chất béo làm nhiên liệu oxy hóa mà không ảnh hưởng đến quá trình oxy hóa gluco).

Việc bao gồm các ion malat trong dung dịch tiêm truyền theo sáng chế cho phép tăng cường tác dụng giải độc và chống sung huyết vì malat là chất nền năng lượng của chu trình Krebs, tham gia vào chu trình amino axit sản sinh trong gan (ornithine) của quá trình tổng hợp urê và liên kết amoniac trong các cơ. Tác dụng kiềm hóa của malat chậm hơn nhiều so với axetat, điều này có thể hữu ích để đạt được hiệu quả lâu dài của dung dịch tiêm truyền. Việc sử dụng các anion axetat và malat làm chất mang độ kiềm dự trữ cho phép giảm thiểu việc tiêu thụ oxy trong các mô cần thiết cho sự hình thành các ion bicacbonat.

Sorbitol là một loại rượu hexahydric ở dạng bột kết tinh màu trắng có vị ngọt. Sorbitol là một nguồn năng lượng với quá trình chuyển hóa không phụ thuộc insulin (nó được chuyển hóa thành fructoza), không làm tăng lượng đường trong máu. Sự hiện diện của sorbitol trong máu góp phần bình thường hóa quá trình chuyển hóa cacbonhydrat và năng lượng, kích thích quá trình oxy hóa axit béo bằng quá trình chuyển hóa không tạo ketone và tạo điều kiện thuận lợi cho việc sử dụng các thể ketone trong chu trình Krebs, có tác động tích cực đến việc cải thiện trạng thái chức năng của tế bào gan. Sorbitol làm tăng nhu động ruột do tác động trực tiếp lên bộ máy thụ cảm thần kinh ở thành ruột và tăng tổng hợp, bài tiết villikinin, cholecystokinin và các vitamin nhóm B. Tốc độ sử dụng sorbitol tối đa là 0,25 g/kg thể trọng/giờ. Dung dịch tiêm truyền bao gồm sorbitol với nồng độ đẳng trương là 6%.

Theo một trong các phương án, dung dịch tiêm truyền theo sáng chế, thay vì sorbitol, chứa rượu pentahyđric như xylitol có tác dụng chống tạo ketone rõ rệt và được sử dụng theo cách không phụ thuộc insulin, giúp có thể sử dụng an toàn dung dịch tiêm truyền cho bệnh nhân đái tháo đường và không dung nạp đường sữa. Ngoài ra, một thành phần như sorbitol được biết đến với tác dụng đối với hệ tiêu hóa của cơ thể (tác dụng nhuận tràng, tăng sản xuất khí, v.v.). Trong trường hợp bệnh nhân bị rối loạn tiêu hóa, nên sử dụng dung dịch tiêm truyền theo sáng chế có chứa xylitol để tránh các tác dụng phụ có thể xảy ra.

Xylitol là một loại rượu pentahyđric có dạng tinh thể không màu với vị ngọt. Nó thuộc về các sản phẩm trung gian của quá trình chuyển hóa cacbonhyđrat ở người và động vật. Sản phẩm cuối cùng của quá trình oxy hóa xylitol là cacbon đioxit, được giải phóng chủ yếu theo không khí thở ra. Khi được tiêm tĩnh mạch, xylitol nhanh chóng được đưa vào quá trình chuyển hóa tổng thể và 80% được gan hấp thụ và tích lũy dưới dạng glycogen. Xylitol có độc tính thấp và khả năng dung nạp tốt, không làm giảm nucleotit của gan (ATP, ADP, AMP) và an toàn khi sử dụng cho những bệnh nhân không dung nạp được fructoza. Vì xylitol là một nguồn năng lượng tốt với quá trình chuyển hóa không phụ thuộc vào insulin, nên nó có tác dụng chống tạo ketone và giảm béo. Do đó, các dung dịch tiêm truyền có chứa xylitol được khuyến cáo sử dụng làm phương tiện nuôi dưỡng ngoài đường tiêu hóa cho bệnh nhân, đặc biệt là những bệnh nhân đã trải qua phẫu thuật đường tiêu hóa. Tỷ lệ sử dụng xylitol tối đa là 0,25 g/kg trọng lượng cơ thể/giờ. Dung dịch tiêm truyền bao gồm xylitol ở nồng độ đẳng trương 5%.

Sự hiện diện của hỗn hợp cân bằng các ion cơ bản trong máu (Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++} , Cl^-) ở nồng độ thích hợp trong thành phần của dung dịch tiêm truyền theo sáng chế làm cho dung dịch tiêm truyền có tính sinh lý hơn. Natri clorua có tác dụng bù nước, bổ sung lượng ion natri và clo thiếu hụt trong các tình trạng bệnh lý khác nhau. Canxi cần thiết cho quá trình dẫn truyền xung thần kinh, co bóp cơ xương và cơ trơn, hoạt động của cơ tim, tạo xương, đông máu. Nó làm giảm tính thấm thấu của tế bào và thành mạch, ngăn ngừa sự phát triển của các phản ứng viêm, tăng khả năng chống nhiễm trùng của cơ thể. Magiê cần thiết cho nhiều phản ứng sinh hóa, hấp thu gluco, tổng hợp protein, truyền tín hiệu thần kinh, hình thành mô xương, v.v. Kali phục hồi cân bằng nước - điện giải, có tác dụng kích cơ tim và làm giảm nhịp, ở liều cao có tác dụng âm tính, dẫn truyền

thần kinh và lợi tiểu vừa phải. Kali tham gia vào quá trình truyền dẫn xung thần kinh, làm tăng hàm lượng axetylcolin và kích thích sự phân chia giao cảm của hệ thống thần kinh tự trị.

Trong các thành phần được chọn và tỷ lệ định lượng của chúng, dung dịch theo sáng chế thuộc nhóm dung dịch thẩm thấu cao đa chức năng đa thành phần. Tác dụng dược lý của dung dịch tiêm truyền theo sáng chế có liên quan đến sự tăng cường tác dụng lẫn nhau giữa các thành phần của nó, cũng như các đặc tính bổ sung của dung dịch tiêm truyền do tính thẩm thấu cao hơn gấp 3 lần so với độ thẩm thấu của huyết tương. Sau khi tiêm tĩnh mạch dung dịch có chứa sorbitol, cũng như dung dịch có chứa xylitol, sự di tản của chất lỏng từ các mô vào dòng máu tăng lên, phục hồi huyết động lực, các đặc tính vi tuần hoàn và lưu biến của máu được cải thiện, độ nhớt của máu giảm, kết tập tiểu cầu giảm, hoạt động của tim tăng cường, quá trình trao đổi chất tăng cường, chức năng giải độc của gan được cải thiện. Điều này cho phép thúc đẩy dung dịch tiêm truyền theo sáng chế là cách có tác dụng huyết động lực, lưu biến, giải độc, chống tạo ketone, chống sốc, năng lượng và kiềm hóa. Tác dụng lưu biến và chống sốc hiệu quả của dung dịch tiêm truyền theo sáng chế cho phép điều trị tiêm truyền cho bệnh nhân bằng cách giảm lượng dung dịch tiêm truyền, tức là, dung dịch tiêm truyền theo sáng chế có thể được sử dụng cho liệu pháp tiêm truyền hạn chế.

Do đó, dung dịch tiêm truyền thẩm thấu cao kết hợp theo sáng chế thể hiện đầy đủ các đặc tính dược lý của nó trong các thành phần được chọn và tỷ lệ định lượng của chúng.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là sơ đồ phân tích sóng con của bệnh nhân 1 trước khi tiêm truyền dung dịch để tiêm truyền theo sáng chế.

Fig.2 là sơ đồ phân tích sóng con của bệnh nhân 1 ở thời điểm 5 phút sau khi tiêm truyền dung dịch để tiêm truyền theo sáng chế.

Fig.3 là sơ đồ phân tích sóng con của bệnh nhân 1 ở thời điểm 30 phút sau khi tiêm truyền dung dịch để tiêm truyền theo sáng chế.

Fig.4 là sơ đồ phân tích sóng con của bệnh nhân 1 trước khi tiêm truyền được phẩm so sánh.

Fig.5 là sơ đồ phân tích sóng con của bệnh nhân 1 ở thời điểm 5 phút sau khi tiêm

truyền được phẩm so sánh.

Fig.6 là sơ đồ phân tích sóng con của bệnh nhân 1 ở thời điểm 30 phút sau khi tiêm truyền được phẩm so sánh.

Fig.7 là sơ đồ phân tích sóng con của bệnh nhân 2 trước khi tiêm truyền dung dịch để tiêm truyền theo sáng chế.

Fig.8 là sơ đồ phân tích sóng con của bệnh nhân 2 tại thời điểm 5 phút sau khi tiêm truyền dung dịch để tiêm truyền theo sáng chế.

Fig.9 là sơ đồ phân tích sóng con của bệnh nhân 2 tại thời điểm 30 phút sau khi tiêm truyền dung dịch để tiêm truyền theo sáng chế.

Fig.10 là sơ đồ phân tích sóng con của bệnh nhân 2 trước khi tiêm truyền được phẩm so sánh.

Fig.11 là sơ đồ phân tích sóng con của bệnh nhân 2 tại thời điểm 5 phút sau khi tiêm truyền được phẩm so sánh.

Fig.12 là sơ đồ phân tích sóng con của bệnh nhân 2 tại thời điểm 30 phút sau khi tiêm truyền được phẩm so sánh.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sơ đồ công nghệ sản xuất dung dịch tiêm truyền theo sáng chế bao gồm các công đoạn sau: cân các thành phần có chất lượng phù hợp, chuẩn bị dung dịch, pha loãng dung dịch đến thể tích cần thiết bằng nước để tiêm, lọc, kiểm soát thông số vật lý và thông số hóa học, đóng chai, tiệt trùng, kiểm soát lặp đi lặp lại các thông số vật lý và hóa học, ghi nhãn, đóng gói.

Dung dịch theo sáng chế được minh họa bằng các ví dụ sau.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1.

Dung dịch thẩm thấu cao kết hợp theo sáng chế để tiêm truyền bao gồm sorbitol và axit L-malic được điều chế như sau.

Chuẩn bị dung dịch tiêm truyền được thực hiện trong phòng nhỏ cách ly. 2/3 lượng nước pha tiêm được nạp vào máy trộn định lượng và 60 g sorbitol, 6 g natri clorua, 0,3 g kali clorua, 0,13 g canxi clorua đihydrat, 0,43 g magiê clorua hexahydrat, 4,31 g natri axetat trihydrat, 1,34 g axit L-malic được hòa tan. Sau đó, 15 g natri lactat được

thêm vào dung dịch, dung dịch được pha loãng đến thể tích danh định (1 L) với nước pha tiêm và trộn để thu được dung dịch tiêm truyền cuối cùng.

Dung dịch thu được để tiêm truyền sau đó trải qua các công đoạn lọc, đóng gói, tiệt trùng và kiểm soát chất lượng.

Dung dịch thu được được lọc dưới cột chất lỏng để thu được dịch lọc. Các bộ lọc có đường kính lỗ 1,2 μm (lọc thô) và 0,22 μm (lọc tinh) được sử dụng để lọc. Các phần đầu tiên của dịch lọc được lọc lại. Dung dịch đã lọc được theo dõi để loại bỏ các tạp chất cơ học, được rót vào các chai 100 ml, 200 ml hoặc 400 ml làm bằng thủy tinh loại MTO hoặc PSD để đựng máu, dịch truyền và dược phẩm để tiêm truyền, được đóng nút bằng nút hỗn hợp cao su và được bọc kín có nắp nhôm hoặc nắp nhựa nhôm. Các chai chứa dung dịch được tiệt trùng trong máy tiệt trùng bằng hơi nước dưới áp suất 1,1 bar ở nhiệt độ 121 độ C trong 30 phút. Dung dịch vô trùng được dán nhãn và đóng gói sau khi kiểm tra các tạp chất cơ học. Việc kiểm soát chất lượng dung dịch tiêm truyền được thực hiện theo các yêu cầu trong tài liệu phân tích và quy định liên quan đến tất cả các chỉ tiêu định tính và định lượng.

Dung dịch thu được là chất lỏng không màu, trong suốt, không mùi. Độ ổn định của dung dịch được kiểm tra trong điều kiện tiệt trùng, cũng như trong quá trình bảo quản. Người ta thấy rằng các tính chất vật lý và hóa học của dung dịch đáp ứng các yêu cầu trong tài liệu phân tích và quy định, tức là việc lựa chọn các thành phần và công nghệ sản xuất dung dịch đáp ứng đầy đủ nhiệm vụ đặt ra theo sáng chế.

Ví dụ 2.

Dung dịch thẩm thấu cao kết hợp theo sáng chế để tiêm truyền bao gồm sorbitol và natri L-malat được điều chế như sau.

Chuẩn bị dung dịch tiêm truyền được thực hiện trong phòng nhỏ cách ly. 2/3 lượng nước pha tiêm được nạp vào máy trộn định lượng và 60 g sorbitol, 6 g natri clorua, 0,3 g kali clorua, 0,13 g canxi clorua đihydrat, 0,43 g magiê clorid hexahydrat, 4,31 g natri axetat trihydrat, 1,56 g natri L-malat được hòa tan. Sau đó, 15 g natri lactat được thêm vào dung dịch, dung dịch được pha loãng đến thể tích danh định (1 L) với nước pha tiêm và trộn để thu được dung dịch tiêm truyền cuối cùng.

Dung dịch tiêm truyền thu được sau đó trải qua các công đoạn lọc, đóng gói, tiệt trùng và kiểm soát chất lượng như được mô tả trong Ví dụ 1.

Dung dịch thu được là chất lỏng không màu, trong suốt, không mùi. Độ ổn định của dung dịch được kiểm tra trong điều kiện tiệt trùng, cũng như trong quá trình bảo quản. Người ta thấy rằng các tính chất vật lý và hóa học của dung dịch đáp ứng các yêu cầu của tài liệu phân tích và quy định, tức là việc lựa chọn các thành phần và công nghệ sản xuất dung dịch đáp ứng đầy đủ nhiệm vụ đặt ra theo sáng chế.

Ví dụ 3.

Dung dịch thẩm thấu cao kết hợp theo sáng chế để tiêm truyền bao gồm sorbitol và axit L-malic được điều chế như sau.

Chuẩn bị dung dịch tiêm truyền được thực hiện trong phòng nhỏ cách ly. 2/3 lượng nước pha tiêm được nạp vào máy trộn định lượng và 50 g sorbitol, 5,4 g natri clorua, 0,27 g kali clorua, 0,11 g canxi clorua đihydrat, 0,36 g magiê clorua hexahydrat, 3,88 g natri axetat trihydrat, 1,22 g axit L-malic được hòa tan. Sau đó, 13,5 g natri lactat được thêm vào dung dịch, dung dịch được pha loãng đến thể tích danh định (1 L) với nước pha tiêm và trộn để thu được dung dịch tiêm truyền cuối cùng.

Dung dịch tiêm truyền thu được sau đó trải qua các công đoạn lọc, đóng gói, tiệt trùng và kiểm soát chất lượng như được mô tả trong Ví dụ 1.

Dung dịch thu được là chất lỏng không màu, trong suốt, không mùi. Độ ổn định của dung dịch được kiểm tra trong điều kiện tiệt trùng, cũng như trong quá trình bảo quản. Người ta thấy rằng các tính chất vật lý và hóa học của dung dịch đáp ứng các yêu cầu của tài liệu phân tích và quy định, tức là việc lựa chọn các thành phần và công nghệ sản xuất dung dịch đáp ứng đầy đủ nhiệm vụ đặt ra theo sáng chế.

Ví dụ 4.

Dung dịch thẩm thấu cao kết hợp theo sáng chế để tiêm truyền bao gồm sorbitol và natri L-malat được điều chế như sau.

Chuẩn bị dung dịch tiêm truyền được thực hiện trong phòng nhỏ cách ly. 2/3 lượng nước pha tiêm được nạp vào máy trộn định lượng và 50 g sorbitol, 5,4 g natri clorua, 0,27 g kali clorua, 0,11 g canxi clorua đihydrat, 0,36 g magiê clorua hexahydrat, 3,88 g natri axetat trihydrat, 1,42 g natri L-malat được hòa tan. Sau đó, 13,5 g natri lactat được thêm vào dung dịch, dung dịch được pha loãng đến thể tích danh định (1 L) với nước pha tiêm và trộn để thu được dung dịch tiêm truyền cuối cùng.

Dung dịch tiêm truyền thu được sau đó trải qua các công đoạn lọc, đóng gói, tiệt

trùng và kiểm soát chất lượng như được mô tả trong Ví dụ 1.

Dung dịch thu được là chất lỏng không màu, trong suốt, không mùi. Độ ổn định của dung dịch được kiểm tra trong điều kiện tiệt trùng, cũng như trong quá trình bảo quản. Người ta thấy rằng các tính chất vật lý và hóa học của dung dịch đáp ứng các yêu cầu của tài liệu phân tích và quy định, tức là việc lựa chọn các thành phần và công nghệ sản xuất dung dịch đáp ứng đầy đủ nhiệm vụ đặt ra theo sáng chế.

Ví dụ 5.

Dung dịch thẩm thấu cao kết hợp theo sáng chế để tiêm truyền bao gồm sorbitol và axit L-malic được điều chế như sau.

Chuẩn bị dung dịch tiêm truyền được thực hiện trong phòng nhỏ cách ly. 2/3 lượng nước pha tiêm được nạp vào máy trộn định lượng và 70 g sorbitol, 7 g natri clorua, 0,33 g kali clorua, 0,16 g canxi clorua đihydrat, 0,49 g magiê clorid hexahydrat, 4,74 g natri axetat trihydrat, 1,47 g axit L-malic được hòa tan. Sau đó, 16,5 g natri lactat được thêm vào dung dịch, dung dịch được pha loãng đến thể tích danh định (1 L) với nước pha tiêm và trộn để thu được dung dịch tiêm truyền cuối cùng.

Dung dịch tiêm truyền thu được sau đó trải qua các công đoạn lọc, đóng gói, tiệt trùng và kiểm soát chất lượng như được mô tả trong Ví dụ 1.

Dung dịch thu được là chất lỏng không màu, trong suốt, không mùi. Độ ổn định của dung dịch được kiểm tra trong điều kiện tiệt trùng, cũng như trong quá trình bảo quản. Người ta thấy rằng các tính chất vật lý và hóa học của dung dịch đáp ứng các yêu cầu của tài liệu phân tích và quy định, tức là việc lựa chọn các thành phần và công nghệ sản xuất dung dịch đáp ứng đầy đủ nhiệm vụ đặt ra theo sáng chế.

Ví dụ 6.

Dung dịch thẩm thấu cao kết hợp theo sáng chế để tiêm truyền bao gồm sorbitol và natri L-malat được điều chế như sau.

Chuẩn bị dung dịch tiêm truyền được thực hiện trong phòng nhỏ cách ly. 2/3 lượng nước pha tiêm được nạp vào máy trộn định lượng và 70 g sorbitol, 7 g natri clorua, 0,33 g kali clorua, 0,16 g canxi clorua đihydrat, 0,49 g magiê clorid hexahydrat, 4,74 g natri axetat trihydrat, 1,71 g natri L-malat được hòa tan. Sau đó, 16,5 g natri lactat được thêm vào dung dịch, dung dịch được pha loãng đến thể tích danh định (1 L) với nước pha tiêm và trộn để thu được dung dịch tiêm truyền cuối cùng.

Dung dịch tiêm truyền thu được sau đó trải qua các công đoạn lọc, đóng gói, tiệt trùng và kiểm soát chất lượng như được mô tả trong Ví dụ 1.

Dung dịch thu được là chất lỏng không màu, trong suốt, không mùi. Độ ổn định của dung dịch được kiểm tra trong điều kiện tiệt trùng, cũng như trong quá trình bảo quản. Người ta thấy rằng các tính chất vật lý và hóa học của dung dịch đáp ứng các yêu cầu của tài liệu phân tích và quy định, tức là việc lựa chọn các thành phần và công nghệ sản xuất dung dịch đáp ứng đầy đủ nhiệm vụ đặt ra theo sáng chế.

Ví dụ 7.

Dung dịch thẩm thấu cao kết hợp theo sáng chế để tiêm truyền bao gồm xylitol và axit L-malic được điều chế như sau.

Chuẩn bị dung dịch tiêm truyền được thực hiện trong phòng nhỏ cách ly. 2/3 lượng nước pha tiêm được nạp vào máy trộn định lượng và 50 g xylitol, 6 g natri clorua, 0,3 g kali clorua, 0,13 g canxi clorua đihydrat, 0,43 g magiê clorua hexahydrat, 4,31 g natri axetat trihydrat, 1,34 g axit L-malic được hòa tan. Sau đó, 15 g natri lactat được thêm vào dung dịch, dung dịch được pha loãng đến thể tích danh định (1 L) với nước pha tiêm và trộn để thu được dung dịch tiêm truyền cuối cùng.

Dung dịch tiêm truyền thu được sau đó trải qua các công đoạn lọc, đóng gói, tiệt trùng và kiểm soát chất lượng như được mô tả trong Ví dụ 1.

Dung dịch thu được là chất lỏng không màu, trong suốt, không mùi. Độ ổn định của dung dịch được kiểm tra trong điều kiện tiệt trùng, cũng như trong quá trình bảo quản. Người ta thấy rằng các tính chất vật lý và hóa học của dung dịch đáp ứng các yêu cầu của tài liệu phân tích và quy định, tức là việc lựa chọn các thành phần và công nghệ sản xuất dung dịch đáp ứng đầy đủ nhiệm vụ đặt ra theo sáng chế.

Ví dụ 8.

Dung dịch thẩm thấu cao kết hợp theo sáng chế để tiêm truyền bao gồm xylitol và natri L-malat được điều chế như sau.

Chuẩn bị dung dịch tiêm truyền được thực hiện trong phòng nhỏ cách ly. 2/3 lượng nước pha tiêm được nạp vào máy trộn định lượng và 50 g xylitol, 6 g natri clorua, 0,3 g kali clorua, 0,13 g canxi clorua đihydrat, 0,43 g magiê clorua hexahydrat, 4,31 g natri axetat trihydrat, 1,56 g natri L-malat được hòa tan. Sau đó, 15 g natri lactat được thêm vào dung dịch, dung dịch được pha loãng đến thể tích danh định (1 L) với nước

pha tiêm và trộn để thu được dung dịch tiêm truyền cuối cùng.

Dung dịch tiêm truyền thu được sau đó trải qua các công đoạn lọc, đóng gói, tiệt trùng và kiểm soát chất lượng như được mô tả trong Ví dụ 1.

Dung dịch thu được là chất lỏng không màu, trong suốt, không mùi. Độ ổn định của dung dịch được kiểm tra trong điều kiện tiệt trùng, cũng như trong quá trình bảo quản. Người ta thấy rằng các tính chất vật lý và hóa học của dung dịch đáp ứng các yêu cầu của tài liệu phân tích và quy định, tức là việc lựa chọn các thành phần và công nghệ sản xuất dung dịch đáp ứng đầy đủ nhiệm vụ đặt ra theo sáng chế.

Ví dụ 9.

Dung dịch thẩm thấu cao kết hợp theo sáng chế để tiêm truyền bao gồm xylitol và axit L-malic được điều chế như sau.

Chuẩn bị dung dịch tiêm truyền được thực hiện trong phòng nhỏ cách ly. 2/3 lượng nước pha tiêm được nạp vào máy trộn định lượng và 40 g xylitol, 5,4 g natri clorua, 0,27 g kali clorua, 0,11 g canxi clorua đihydrat, 0,36 g magiê clorua hexahydrat, 3,88 g natri axetat trihydrat, 1,22 g axit L-malic được hòa tan. Sau đó, 13,5 g natri lactat được thêm vào dung dịch, dung dịch được pha loãng đến thể tích danh định (1 L) với nước pha tiêm và trộn để thu được dung dịch tiêm truyền cuối cùng.

Dung dịch tiêm truyền thu được sau đó trải qua các công đoạn lọc, đóng gói, tiệt trùng và kiểm soát chất lượng như được mô tả trong Ví dụ 1.

Dung dịch thu được là chất lỏng không màu, trong suốt, không mùi. Độ ổn định của dung dịch được kiểm tra trong điều kiện tiệt trùng, cũng như trong quá trình bảo quản. Người ta thấy rằng các tính chất vật lý và hóa học của dung dịch đáp ứng các yêu cầu của tài liệu phân tích và quy định, tức là việc lựa chọn các thành phần và công nghệ sản xuất dung dịch đáp ứng đầy đủ nhiệm vụ đặt ra theo sáng chế.

Ví dụ 10.

Dung dịch thẩm thấu cao kết hợp theo sáng chế để tiêm truyền bao gồm xylitol và natri L-malat được điều chế như sau.

Chuẩn bị dung dịch tiêm truyền được thực hiện trong phòng nhỏ cách ly. 2/3 lượng nước pha tiêm được nạp vào máy trộn định lượng và 40 g xylitol, 5,4 g natri clorua, 0,27 g kali clorua, 0,11 g canxi clorua đihydrat, 0,36 g magiê clorua hexahydrat, 3,88 g natri axetat trihydrat, 1,42 g natri L-malat được hòa tan. Sau đó, 13,5 g natri lactat được

thêm vào dung dịch, dung dịch được pha loãng đến thể tích danh định (1 L) với nước pha tiêm và trộn để thu được dung dịch tiêm truyền cuối cùng.

Dung dịch tiêm truyền thu được sau đó trải qua các công đoạn lọc, đóng gói, tiệt trùng và kiểm soát chất lượng như được mô tả trong Ví dụ 1.

Dung dịch thu được là chất lỏng không màu, trong suốt, không mùi. Độ ổn định của dung dịch được kiểm tra trong điều kiện tiệt trùng, cũng như trong quá trình bảo quản. Người ta thấy rằng các tính chất vật lý và hóa học của dung dịch đáp ứng các yêu cầu của tài liệu phân tích và quy định, tức là việc lựa chọn các thành phần và công nghệ sản xuất dung dịch đáp ứng đầy đủ nhiệm vụ đặt ra theo sáng chế.

Ví dụ 11.

Dung dịch thẩm thấu cao kết hợp theo sáng chế để tiêm truyền bao gồm xylitol và axit L-malic được điều chế như sau.

Chuẩn bị dung dịch tiêm truyền được thực hiện trong phòng nhỏ cách ly. 2/3 lượng nước pha tiêm được nạp vào máy trộn định lượng và 60 g xylitol, 7 g natri clorua, 0,33 g kali clorua, 0,16 g canxi clorua đihydrat, 0,49 g magiê clorua hexahydrat, 4,74 g natri axetat trihydrat, 1,47 g axit L-malic được hòa tan. Sau đó, 16,5 g natri lactat được thêm vào dung dịch, dung dịch được pha loãng đến thể tích danh định (1 L) với nước pha tiêm và trộn để thu được dung dịch tiêm truyền cuối cùng.

Dung dịch tiêm truyền thu được sau đó trải qua các công đoạn lọc, đóng gói, tiệt trùng và kiểm soát chất lượng như được mô tả trong Ví dụ 1.

Dung dịch thu được là chất lỏng không màu, trong suốt, không mùi. Độ ổn định của dung dịch được kiểm tra trong điều kiện tiệt trùng, cũng như trong quá trình bảo quản. Người ta thấy rằng các tính chất vật lý và hóa học của dung dịch đáp ứng các yêu cầu của tài liệu phân tích và quy định, tức là việc lựa chọn các thành phần và công nghệ sản xuất dung dịch đáp ứng đầy đủ nhiệm vụ đặt ra theo sáng chế.

Ví dụ 12.

Dung dịch thẩm thấu cao kết hợp theo sáng chế để tiêm truyền bao gồm xylitol và natri L-malat được điều chế như sau.

Chuẩn bị dung dịch tiêm truyền được thực hiện trong phòng nhỏ cách ly. 2/3 lượng nước pha tiêm được nạp vào máy trộn định lượng và 60 g xylitol, 7 g natri clorua, 0,33 g kali clorua, 0,16 g canxi clorua đihydrat, 0,49 g magiê clorua hexahydrat, 4,74 g

natri axetat trihydrat, 1,71 g natri L-malat được hòa tan. Sau đó, 16,5 g natri lactat được thêm vào dung dịch, dung dịch được pha loãng đến thể tích danh định (1 L) với nước pha tiêm và trộn để thu được dung dịch tiêm truyền cuối cùng.

Dung dịch tiêm truyền thu được sau đó trải qua các công đoạn lọc, đóng gói, tiệt trùng và kiểm soát chất lượng như được mô tả trong Ví dụ 1.

Dung dịch thu được là chất lỏng không màu, trong suốt, không mùi. Độ ổn định của dung dịch được kiểm tra trong điều kiện tiệt trùng, cũng như trong quá trình bảo quản. Người ta thấy rằng các tính chất vật lý và hóa học của dung dịch đáp ứng các yêu cầu của tài liệu phân tích và quy định, tức là việc lựa chọn các thành phần và công nghệ sản xuất dung dịch đáp ứng đầy đủ nhiệm vụ đặt ra theo sáng chế.

Các ví dụ đã trình bày ở trên về các phương án của sáng chế không nhằm giới hạn phạm vi bảo hộ của sáng chế và chỉ được đưa ra để minh họa các khả năng của sáng chế. Những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ thấy rõ rằng dung dịch thẩm thấu cao kết hợp để tiêm truyền đã được bộc lộ có thể được thể hiện theo các biến thể khác.

Ví dụ 13.

Nghiên cứu về dung dịch tiêm truyền theo sáng chế có tác dụng cụ thể được thực hiện trên mô hình thỏ mắc bệnh viêm gan nhiễm độc do tiêm cacbon tetraclorea dưới da trong 7 ngày. Dung dịch tiêm truyền được điều chế theo Ví dụ 8 được sử dụng với liều 10 ml/kg trọng lượng cơ thể trong 14 ngày, bắt đầu từ ngày đầu tiên của nghiên cứu. Kết quả cho thấy rằng trong bảy ngày đầu tiên của nghiên cứu, sự gia tăng đáng kể về mặt thống kê ($< 0,05$) của ALA ($0,43+0,04$ đến $1,39+0,03$ mmol/L \times h), AST ($0,30+0,02$ đến $1,09+0,02$ mmol/L \times h) và bilirubin ($11,68+0,95$ đến $21,60+1,55$ μ mol/L) được quan sát thấy ở tất cả các động vật với tình trạng thêm vào cacbon tetraclorea. Đến cuối nghiên cứu, vào ngày thứ 14, hoạt động của các chỉ số này đã giảm đáng kể về mặt thống kê, nhưng không đạt đến mức ban đầu (ALT là $0,71+0,02$ mmol/L \times h, AST là $0,48 +0,02$ mmol/L \times h, bilirubin đến $16,15+1,30$ μ mol/L). Do đó, trong nghiên cứu trên mô hình thỏ bị viêm gan nhiễm độc, thấy rằng dung dịch tiêm truyền theo sáng chế với liều 10 ml/kg thể trọng cho thấy các đặc tính giải độc đáng kể.

Ví dụ 14.

Kết quả nghiên cứu thực nghiệm độc tính mãn tính của dung dịch pha chế theo

Ví dụ 8 trên thỏ (khi tiêm tĩnh mạch với liều 10 ml/kg thể trọng trong 30 ngày) đã khẳng định được phẩm không có đặc tính tích lũy. Việc sử dụng dung dịch này cho thỏ không gây ra những thay đổi bệnh lý về huyết đồ, cảm máu, nồng độ chất điện giải, các thông số sinh hóa máu, cũng như các thông số nước tiểu của động vật. Các nghiên cứu về hình thái bệnh học chỉ ra rằng sau khi tiêm tĩnh mạch nhiều lần dung dịch theo sáng chế cho thỏ, các cơ quan nội tạng của động vật nghiên cứu vẫn giữ được cấu trúc bình thường mà không có thay đổi bệnh lý cụ thể và không khác biệt về mặt mô học với các cơ quan của động vật đối chứng.

Ví dụ 15,

Trong quá trình nghiên cứu thực nghiệm về độc tính cấp tính ở động vật, người ta phát hiện ra rằng dung dịch tiêm truyền theo sáng chế điều chế theo Ví dụ 8 thuộc nhóm các chất tương đối an toàn khi sử dụng trong màng bụng chuột bạch và chuột cống trắng. Không có con nào chết và các triệu chứng nhiễm độc sau khi tiêm một lần dung dịch này cho chuột bạch với liều 50 ml/kg thể trọng và chuột cống trắng với liều 45 ml/kg thể trọng. Cho chuột bạch và chuột cống trắng dùng liều chia nhiều lần sau phúc mạc với liều tối đa quá mức có thể (180 ml/kg thể trọng đối với chuột bạch và 100 ml/kg đối với chuột cống) không gây chết động vật.

Ví dụ 16.

Nghiên cứu so sánh về ảnh hưởng của dung dịch tiêm truyền theo sáng chế đối với mức độ vi tuần hoàn.

Nghiên cứu được thực hiện bằng phương pháp Laser Doppler Flowmetry (LDF) với phân tích sóng con. Các kết quả được ghi lại ba lần: trước khi truyền (ghi đường cơ sở), vào lúc 5 phút và 30 phút sau khi truyền. Thử nghiệm tắc mạch được thực hiện bằng cách quấn vòng bít trong 3 phút và xác định dự trữ lưu lượng máu mao mạch (CBFR).

Việc đánh giá mức độ vi tuần hoàn trong các đối tượng dựa trên phân tích các thông số sau.

Điểm vi tuần hoàn (MS – Microcirculation Score) đặc trưng cho lưu lượng máu của mô và là mức độ tưới máu (lưu lượng máu) trên một đơn vị thể tích mô trong một đơn vị thời gian. Nó phản ánh hàm lượng thể tích hồng cầu trong máu mao mạch và số lượng mao mạch hoạt động đồng thời trong khu vực nghiên cứu.

Dự trữ lưu lượng máu mao mạch (CBFR – Capillary Blood Flow Reserve) phản

ánh khả năng dự trữ của đường vi tuần hoàn về sự gia tăng tốc độ vi tuần hoàn trong quá trình tăng huyết áp sau tắc nghẽn phản ứng.

Nghiên cứu triển vọng mở đã được tiến hành. Nghiên cứu có sự tham gia của 2 bệnh nhân (1 nam và 1 nữ). Việc tiêm truyền các dung dịch được thực hiện trong 2 giai đoạn. Tác dụng vi tuần hoàn của hai dung dịch tiêm truyền, cụ thể là dung dịch tiêm truyền theo sáng chế, 200 ml (thành phần gồm 100 ml dung dịch chứa 5 g xylitol; 0,6 g natri clorua; 0,03 g kali clorua; 0,01 g canxi clorua; 0,02 g magiê clorua; 1,5 g natri lactat; 0,26 g natri axetat; 0,134 g axit L-malic), và dược phẩm so sánh, chẳng hạn như dung dịch tiêm truyền RHEOSORBILACT®, 200 ml (thành phần gồm 100 ml dung dịch chứa 6 g sorbitol; 1,9 g natri lactat; 0,6 g natri clorua; 0,01 g canxi clorua; 0,03 g kali clorua; 0,02 g magiê clorua) được so sánh. Việc xác định điểm vi tuần hoàn (MS), cũng như dự trữ lưu lượng máu mao mạch (CBFR) bằng xét nghiệm tắc mạch, được thực hiện trước khi truyền, vào lúc 5 phút và 30 phút sau khi truyền.

Bệnh nhân 1 được truyền dung dịch theo sáng chế. Trong quá trình ghi đường cơ sở, giá trị của MS = 3,27 đơn vị tưới máu (pf.un.) đã được ghi lại; ở phút thứ 5 sau khi truyền MS tăng lên 6,14 pf.un.; ở phút thứ 30 sau khi truyền MS tăng lên 9,51 pf.un. Do đó, trong quá trình truyền dung dịch theo sáng chế, bệnh nhân 1 cho thấy MS tăng từ 3,14 lên 6,14 sau 5 phút khi truyền và MS tăng ổn định đáng kể lên 9,51 sau 30 phút khi truyền. 5 phút sau khi truyền dung dịch theo sáng chế, dự trữ lưu lượng máu mao mạch giảm từ 187% xuống 109% và RCBF tiếp tục giảm xuống 103,16% vào phút thứ 30 sau khi truyền, cho thấy sự mở ra của một phần mao mạch dự trữ do truyền dung dịch theo sáng chế.

Vào ngày thứ 2, bệnh nhân 1 được truyền dược phẩm so sánh. Trong quá trình ghi đường cơ sở, có được giá trị của MS = 6,45 pf.un., 5 phút sau khi truyền MS cho thấy tăng nhẹ lên 8,13 pf.un., và sau 30 phút chỉ số gần như ổn định, chẳng hạn như MS = 8,23 pf.un., thấp hơn nhiều so với chỉ số của dung dịch tiêm truyền theo sáng chế; và dược phẩm so sánh không cho thấy tác dụng ổn định còn lại. Ngoài ra, RCBF đã giảm từ 156% của bản ghi đường cơ sở xuống 112% ở 5 phút sau khi truyền, cũng như RCBF giảm nhẹ xuống 99% ở 30 phút sau khi truyền.

Khi kiểm tra bệnh nhân 2, vào ngày đầu tiên, dung dịch theo sáng chế đã được truyền. Trong quá trình ghi đường cơ sở, có được giá trị của MS = 8,06 pf.un., ở 5 phút

sau khi truyền MS tăng lên giá trị 8,24 pf.un., và ở 30 phút sau khi truyền MS tăng lên giá trị 10,56 pf.un. Do đó, đã có sự gia tăng nhẹ về MS từ 8,06 lên 8,24 pf.un., cũng như sự gia tăng đáng kể về MS lên 10,56 pf.un. ở 30 phút sau khi truyền. Có sự giảm giá trị của RCBF từ 197% xuống 115% ở 5 phút sau khi truyền và 106% ở 30 phút sau khi truyền.

Vào ngày thứ 2, bệnh nhân 2 được truyền dược phẩm so sánh. Trong quá trình ghi đường cơ sở, có được giá trị của MS = 8,52 pf.un., ở 5 phút sau khi truyền, MS tăng lên giá trị 8,56 pf.un., và ở 30 phút sau khi truyền, MS tăng lên giá trị 9,01 pf.un. Tức là giá trị của MS tăng nhẹ từ 8,52 lên 8,56 pf.un. ở 5 phút sau khi truyền, cũng như tăng nhẹ MS lên 9,01 pf.un. ở 30 phút sau khi truyền. Đồng thời, giá trị của RCBF giảm từ 141% xuống 91% ở 5 phút sau khi truyền và 80% ở 30 phút sau khi truyền. Kết quả nghiên cứu được thể hiện trong Bảng 1.

Bảng 1: Kết quả nghiên cứu ảnh hưởng của dung dịch tiêm truyền và dược phẩm so sánh đối với điểm số vi tuần hoàn và dự trữ lưu lượng máu mao mạch.

	Dung dịch theo sáng chế để tiêm truyền			Dược phẩm so sánh		
	MS đường cơ sở	5 phút	30 phút	MS đường cơ sở	5 phút	30 phút
Bệnh nhân 1	3,27	6,14	9,51	6,45	8,13	8,23
	RCBF đường cơ sở			RCBF đường cơ sở		
	187,80	109,61	103,16	156,47	111,97	99,20
	MS đường cơ sở			MS đường cơ sở		
Bệnh nhân 2	8,06	8,24	10,56	8,52	8,56	9,01

	RCBF đường cơ sở			RCBF đường cơ sở		
	197,04	114,68	106,44	141,64	90,89	80,35

Do đó, nghiên cứu cho thấy sự gia tăng đáng kể trong vi tuần hoàn khi sử dụng dung dịch theo sáng chế để tiêm truyền ở cả hai bệnh nhân được kiểm tra ở 5 phút sau khi truyền, cũng như hiệu quả ổn định và lâu dài ở 30 phút sau khi truyền, do sự giãn của cơ vòng tiền mao mạch. Điều này có thể là do việc kích hoạt các thụ thể adenosin A3 bằng dung dịch tiêm truyền kết hợp theo sáng chế có chứa các ion polyol, lactat, L-malat và axetat. Có sự giảm RCBF ở 5 phút và ở 30 phút sau khi truyền, điều này cho thấy sự mở ra của một phần mao mạch dự trữ do truyền dung dịch theo sáng chế.

Như được thể hiện trên các hình vẽ từ Fig.1 - Fig.3, việc sử dụng dung dịch theo sáng chế để tiêm truyền giúp cải thiện vi tuần hoàn nhờ sự giãn của các cơ vòng tiền mao mạch được cung cấp bởi sự giảm trương lực cơ của mao mạch. Ngoài ra, có sự gia tăng biên độ tối đa của các chuyển động hô hấp.

Như được thể hiện trên các hình vẽ từ Fig.4 - Fig.6, việc sử dụng dược phẩm so sánh giúp cải thiện một chút vi tuần hoàn do tăng tiếp xúc với thành phần nội mô và giảm co cứng cơ mao mạch, gây giãn cơ vòng tiền mao mạch.

Như được thể hiện trên các hình vẽ từ Fig.7 - Fig.12, trái ngược với dược phẩm so sánh, việc sử dụng dung dịch theo sáng chế để tiêm truyền làm tăng đều đặn thành phần nội mô của quá trình điều hòa vi tuần hoàn, cũng như giảm trương lực thần kinh mao mạch, giúp cải thiện vi tuần hoàn.

Ví dụ 17.

Để chứng minh tính hiệu quả và an toàn của các thành phần khác nhau trong dung dịch tiêm truyền theo sáng chế, một loạt ba thử nghiệm lâm sàng với cùng ý đồ và tổng số bệnh nhân được bao gồm (111) đã được tiến hành.

Các nghiên cứu so sánh song song ngẫu nhiên, xác nhận hiệu quả và độ an toàn của các thành phần khác nhau trong dung dịch tiêm truyền theo sáng chế so với dược phẩm RHEOSORBILACT® đã biết, đã được thực hiện.

Nghiên cứu bao gồm các bệnh nhân từ 18 đến 60 tuổi với các tình trạng bệnh lý sau:

- sốc do chấn thương, phẫu thuật, tán huyết, nhiễm độc hoặc bỏng;
- bệnh bỏng;
- chảy máu cấp tính;
- bệnh truyền nhiễm kèm theo nhiễm độc;
- viêm gan cấp;
- nhiễm trùng huyết;
- viêm tắc tĩnh mạch.

Theo kết quả của các thông số thí nghiệm, tất cả các tình trạng nêu trên đều đi kèm với nhiễm toan chuyển hóa ở mức độ nghiêm trọng khác nhau, mất cân bằng điện giải và lưu biến của máu. Tùy thuộc vào mức độ nghiêm trọng của bệnh lý, các bất thường về huyết động lực và vi tuần hoàn đã được quan sát. Bệnh nhân có nồng độ lactat quá cao không được đưa vào nghiên cứu.

Tất cả các bệnh nhân được điều trị tiêu chuẩn cho các bệnh lý trên theo phác đồ điều trị của Bộ Y tế Ukraine. Các thành phần khác nhau của dung dịch tiêm truyền theo sáng chế hoặc được phẩm so sánh RHEOSORBILACT® được sử dụng làm dung dịch thẩm thấu cao.

Để đánh giá hiệu quả, trong toàn bộ quá trình điều trị bằng dung dịch tiêm truyền theo sáng chế, các thông số sau đã được đo: tình trạng chung của bệnh nhân, các dấu hiệu chủ quan của bệnh lý, xét nghiệm máu tổng quát, cân bằng axit - bazơ, đông máu, thành phần ion và thể khí của máu, áp lực động mạch và tĩnh mạch, động lực tăng bài niệu.

Nghiên cứu số 1 gồm 45 bệnh nhân được chia ngẫu nhiên thành 3 nhóm gồm 15 đối tượng. Nhóm 1 được điều trị bằng dung dịch theo sáng chế để tiêm truyền với các thành phần sau đây (tính theo trọng lượng khô (%)) làm dung dịch thẩm thấu cao:

Sorbitol	5,0
Natri clorua	0,54
Kali clorua	0,027

Canxi clorua	0,008
Magiê clorua	0,017
Natri lactat	1,35
Natri axetat	0,234
Axit L-malic	0,122
Nước pha để tiêm truyền	còn lại đến 100%

Nhóm 2 được điều trị bằng dung dịch theo sáng chế để tiêm truyền với các thành phần sau đây (tính theo trọng lượng khô (%)) làm dung dịch thẩm thấu cao:

Xylitol	4,0
Natri clorua	0,54
Kali clorua	0,027
Canxi clorua	0,008
Magiê clorua	0,017
Natri lactat	1,35
Natri axetat	0,234
Axit L-malic	0,122
Nước pha để tiêm truyền	còn lại đến 100%

Nhóm 3 được điều trị bằng dược phẩm so sánh là dung dịch thẩm thấu cao.

Nghiên cứu số 2 gồm 30 bệnh nhân được chia ngẫu nhiên thành 3 nhóm gồm 10 đối tượng.

Nhóm 1 được điều trị bằng dung dịch theo sáng chế để tiêm truyền với các thành phần sau đây (tính theo trọng lượng khô (%)) làm dung dịch thẩm thấu cao:

Sorbitol	6,0
Natri clorua	0,6
Kali clorua	0,03
Canxi clorua	0,01
Magiê clorua	0,02
Natri lactat	1,5
Natri axetat	0,26
Axit L-malic	0,134
Nước pha để tiêm truyền	còn lại đến 100%

Nhóm 2 được điều trị bằng dung dịch theo sáng chế để tiêm truyền với các thành phần sau đây (tính theo trọng lượng khô (%)) làm dung dịch thẩm thấu cao:

Xylitol	5,0
Natri clorua	0,6
Kali clorua	0,03
Canxi clorua	0,01
Magiê clorua	0,02
Natri lactat	1,5
Natri axetat	0,26
Axit L-malic	0,134
Nước pha để tiêm truyền	còn lại đến 100%

Nhóm 3 được điều trị bằng dược phẩm so sánh làm dung dịch thẩm thấu cao.

Nghiên cứu số 3 bao gồm 36 bệnh nhân, được chia ngẫu nhiên thành 3 nhóm gồm 12 đối tượng.

Nhóm 1 được điều trị bằng dung dịch theo sáng chế để tiêm truyền với các thành phần sau đây (tính theo trọng lượng khô (%)) làm dung dịch thẩm thấu cao:

Sorbitol	7,0
Natri clorua	0,66
Kali clorua	0,033
Canxi clorua	0,012
Magiê clorua	0,023
Natri lactat	1,65
Natri axetat	0,286
Axit L-malic	0,147
Nước pha để tiêm truyền	còn lại đến 100%

Nhóm 2 được điều trị bằng dung dịch theo sáng chế để tiêm truyền với các thành phần sau đây (tính theo trọng lượng khô (%)) làm dung dịch thẩm thấu cao:

Xylitol	6,0
Natri clorua	0,66
Kali clorua	0,033
Canxi clorua	0,012
Magiê clorua	0,023
Natri lactat	1,65

Natri axetat	0,286
Axit L-malic	0,147
Nước pha để tiêm truyền	còn lại đến 100%

Nhóm 3 được điều trị bằng dược phẩm so sánh làm dung dịch thẩm thấu cao.

Theo ba nghiên cứu trên, các kết quả sau đây đã được ghi lại và phân tích. Kết quả của các nghiên cứu lâm sàng và xét nghiệm chỉ ra rằng những than phiền chủ quan của bệnh nhân ở Nhóm 1 và Nhóm 2 biến mất sớm hơn so với ở Nhóm 3. Do đó, ở các nhóm bệnh nhân được truyền dung dịch theo sáng chế, nhiệt độ cơ thể đã bình thường trở lại, tình trạng suy nhược chung biến mất, lợi tiểu trở lại bình thường và sự thèm ăn được cải thiện sớm hơn 2-3 ngày so với bệnh nhân ở các nhóm so sánh.

Cần lưu ý rằng các thông số huyết động lực (bao gồm cả vi tuần hoàn) ổn định trung bình sau 5 - 6 giờ sau khi bắt đầu điều trị kết hợp với các dung dịch trong Nhóm 1 và Nhóm 2, và sau 6 - 8 giờ sau khi bắt đầu điều trị kết hợp với dược phẩm so sánh. Các thông số huyết học, đặc biệt là mức hồng cầu, huyết sắc tố, tỷ lệ hồng cầu và diastaza máu, đạt đến giá trị cơ bản sau 24 - 48 giờ sau khi bắt đầu điều trị ở tất cả các nhóm. Số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu và ESR ở bệnh nhân Nhóm 1 và Nhóm 2 được bình thường hóa sớm hơn 2-3 ngày so với bệnh nhân ở nhóm so sánh.

Ngoài ra, ở Nhóm 2 các thông số đường huyết được cải thiện. Điều này có thể được giải thích là do sự hiện diện của xylitol trong các dung dịch dành cho Nhóm 2, không giống như sorbitol, được chuyển hóa mà không cần insulin và không chuyển hóa thành fructoza, do đó có thể được sử dụng tự do ngay cả đối với những bệnh nhân mắc bệnh tiểu đường và không dung nạp fructoza.

Trước khi bắt đầu sử dụng các dung dịch thẩm thấu cao được nghiên cứu, tất cả các bệnh nhân đều bị nhiễm toan chuyển hóa ở các mức độ nghiêm trọng khác nhau. Trong quá trình điều trị bằng các dung dịch này, tác dụng kiềm hóa đã được quan sát thấy ở tất cả các nhóm, nhưng rõ rệt hơn đối với bệnh nhân ở Nhóm 1 và Nhóm 2. Trạng thái axit - bazơ được bình thường hóa sau 36 giờ sau khi sử dụng dung dịch. Đối với bệnh nhân thuộc Nhóm 3, tình trạng axit - bazơ bình thường hóa xảy ra sau 48-72 giờ sau khi sử dụng dược phẩm so sánh. Điều này có thể được giải thích là do sự hiện diện

của axetat trong thành phần của dung dịch Nhóm 1 và Nhóm 2, chất này nhanh chóng được đưa vào quá trình chuyển hóa và giải phóng các ion HCO_3^- trong vòng 15 phút sau khi dùng cho bệnh nhân. Tốc độ bình thường hóa các thông số axit - bazơ của máu khi sử dụng dung dịch tiêm truyền theo sáng chế ở các nồng độ khác nhau tỷ lệ thuận với nồng độ của chất mang kiềm dự trữ trong các dược phẩm nghiên cứu.

Khi sử dụng dung dịch theo sáng chế để tiêm truyền và dược phẩm so sánh, không có tác dụng phụ nào được quan sát thấy trong suốt thời gian nghiên cứu.

Do đó, có thể kết luận rằng việc sử dụng dung dịch tiêm truyền theo sáng chế theo các kết hợp khác nhau trong điều trị kết hợp cho bệnh nhân mắc các bệnh lý nêu trên có tác động tích cực đến tỷ lệ thoái trào của các biểu hiện lâm sàng, bình thường hóa cân bằng axit - bazơ trong máu, huyết động lực và vi tuần hoàn, và bình thường hóa biểu đồ huyết đồ.

Do đó, việc sử dụng dung dịch thẩm thấu cao kết hợp theo sáng chế để tiêm truyền cho phép đạt được kết quả sau: dung dịch thẩm thấu kết hợp theo sáng chế để tiêm truyền là hiệu quả và an toàn, đồng thời có thể được sử dụng để điều trị nhiều loại bệnh, chẳng hạn như vi tuần hoàn và rối loạn máu ngoại vi; có thể được sử dụng để điều trị cho các nhóm dân số khác nhau, bao gồm bệnh nhân mắc bệnh tiểu đường và không dung nạp fructoza; có thể được đặc trưng bởi sự khởi đầu nhanh hơn tác động kiềm hóa, giảm nguy cơ quá liều của bệnh nhân với ion lactat; có thể được sử dụng với số lượng nhỏ hơn, tức là phù hợp với liệu pháp truyền dịch hạn chế và do sự kết hợp của các thành phần và tỷ lệ định lượng của chúng, có tác dụng đa chức năng, cụ thể là: lưu biến, giải độc và chống sốc.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dung dịch thẩm thấu cao (hypersomolar) kết hợp để tiêm truyền bao gồm polyol, natri clorua, kali clorua, canxi clorua, magiê clorua, natri lactat và nước để tiêm truyền, đặc trưng ở chỗ dung dịch còn bao gồm natri axetat và L-malat với tỷ lệ thành phần tính theo trọng lượng khô (%), cụ thể như sau:

polyol:	4 – 7;
natri clorua:	0,54 - 0,66;
kali clorua:	0,027 - 0,033;
canxi clorua:	0,008 - 0,012;
magiê clorua:	0,017 - 0,023;
natri lactat:	1,35 - 1,65;
natri axetat:	0,234 - 0,286;
L-malat:	0,120 - 0,145;
nước pha tiêm:	còn lại đến 100%.

2. Dung dịch thẩm thấu cao kết hợp theo điểm 1, đặc trưng ở chỗ là dung dịch này bao gồm sorbitol, xylitol hoặc hỗn hợp của chúng làm polyol.
3. Dung dịch thẩm thấu cao kết hợp theo bất kỳ điểm nào từ điểm 1 đến điểm 2, đặc trưng ở chỗ là dung dịch này bao gồm canxi clorua, magiê clorua, natri lactat, natri axetat ở dạng muối khan hoặc tinh thể hydrat.
4. Dung dịch thẩm thấu cao kết hợp theo bất kỳ điểm nào từ điểm 1 đến điểm 3, đặc trưng ở chỗ là dung dịch này bao gồm L-malat ở dạng axit L-malic hoặc muối natri của axit L-malic.
5. Dung dịch thẩm thấu cao kết hợp theo bất kỳ điểm nào từ điểm 1 đến điểm 4, đặc trưng ở chỗ là dung dịch này bao gồm sorbitol, natri clorua, kali clorua, canxi clorua, magiê clorua, natri lactat, natri axetat, L-malat và nước để tiêm truyền với tỷ lệ thành phần tính theo trọng lượng khô (%), cụ thể như sau:

sorbitol:	5 – 7;
natri clorua:	0,54 - 0,66;
kali clorua:	0,027 - 0,033;
canxi clorua:	0,008 - 0,012;
magiê clorua:	0,017 - 0,023;
natri lactat:	1,35 - 1,65;
natri axetat:	0,234 - 0,286;
L-malat:	0,120 - 0,145;
nước pha tiêm:	còn lại đến 100%.

6. Dung dịch thẩm thấu cao kết hợp theo bất kỳ điểm nào từ điểm 1 đến điểm 4, đặc trưng ở chỗ là dung dịch này bao gồm xylitol, natri clorua, kali clorua, canxi clorua, magiê clorua, natri lactat, natri axetat, L-malat và nước để tiêm truyền với tỷ lệ thành phần tính theo trọng lượng khô (%), cụ thể như sau:

xylitol:	4 – 6;
natri clorua:	0,54 - 0,66;
kali clorua:	0,027 - 0,033;
canxi clorua:	0,008 - 0,012;
magiê clorua:	0,017 - 0,023;
natri lactat:	1,35 - 1,65;
natri axetat:	0,234 - 0,286;
L-malat:	0,120 - 0,145;
nước pha tiêm:	còn lại đến 100%.

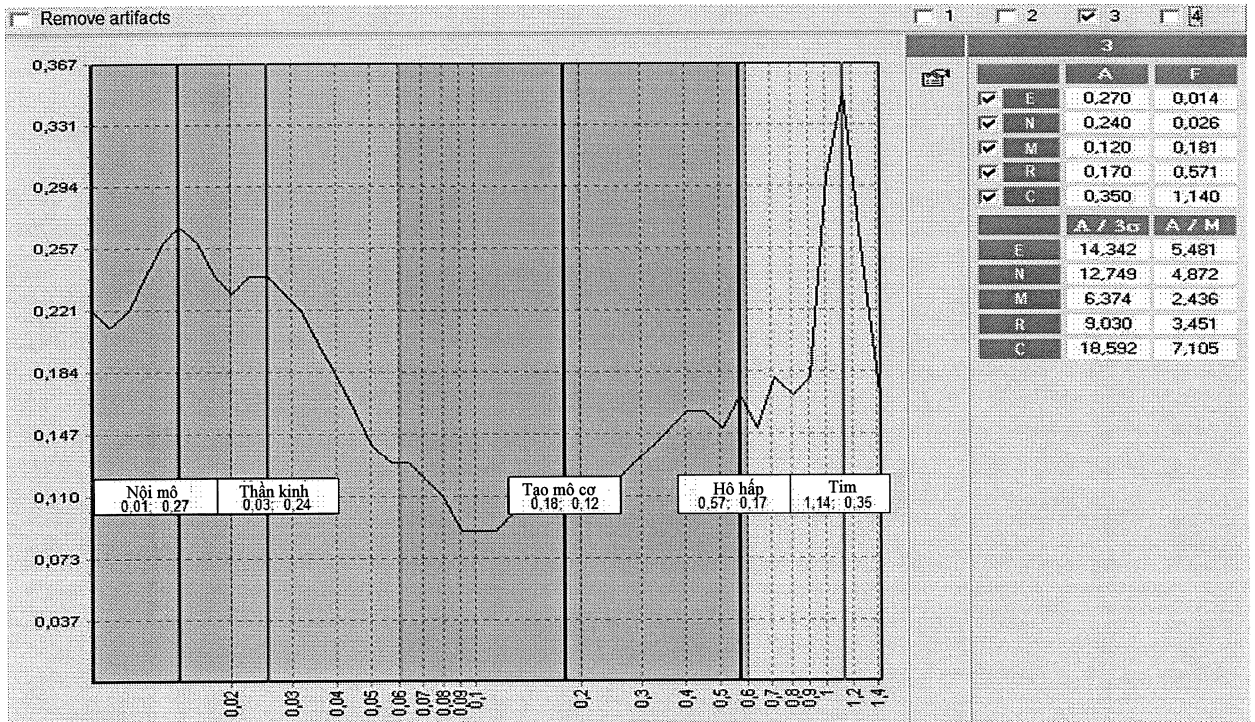


Fig. 1

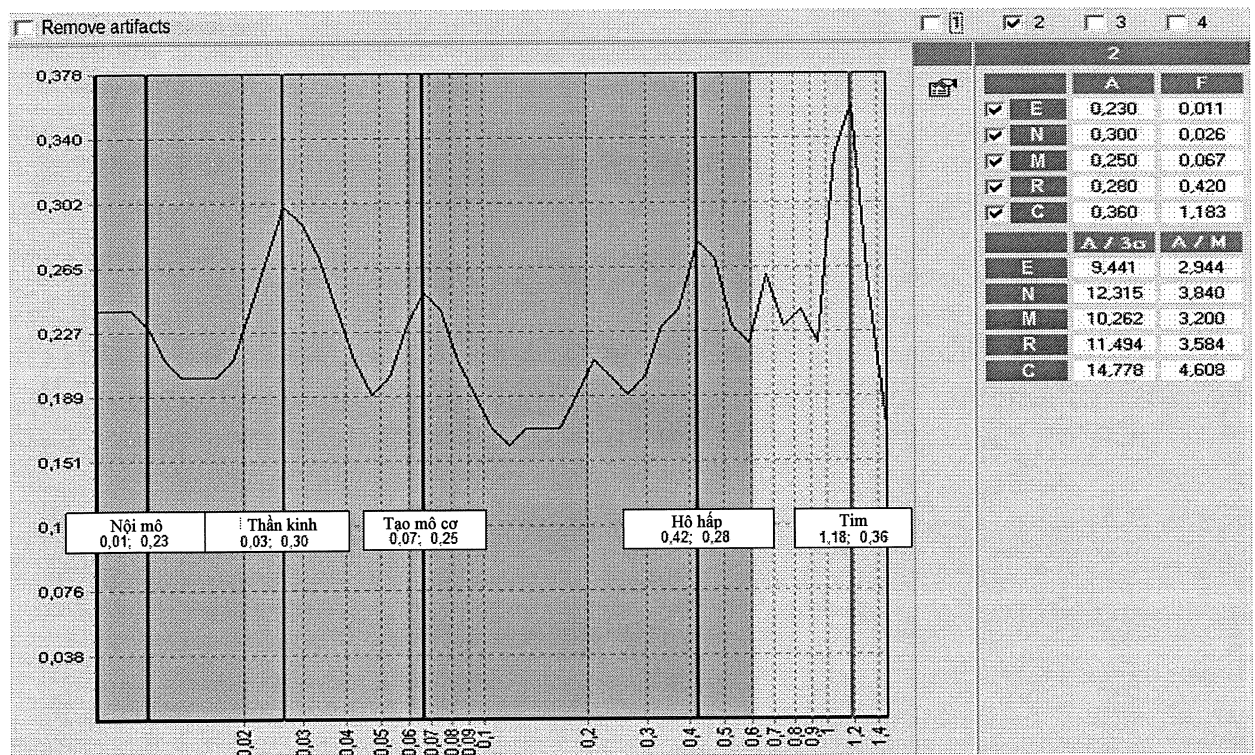


Fig. 2

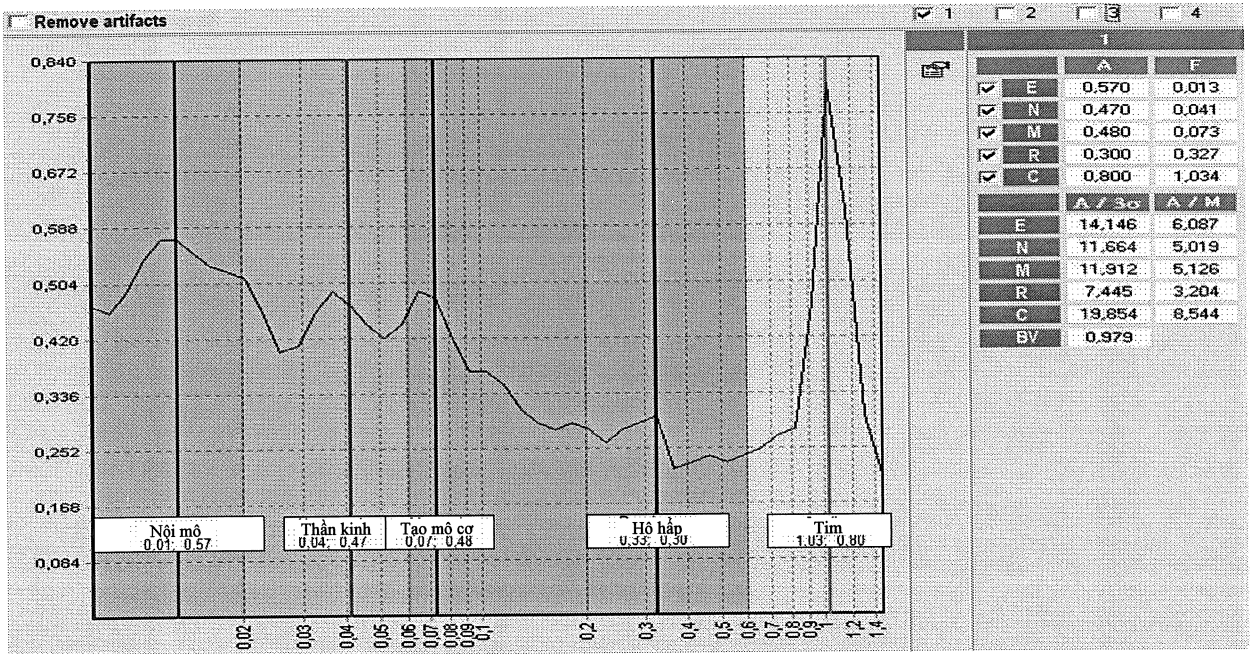


Fig. 3

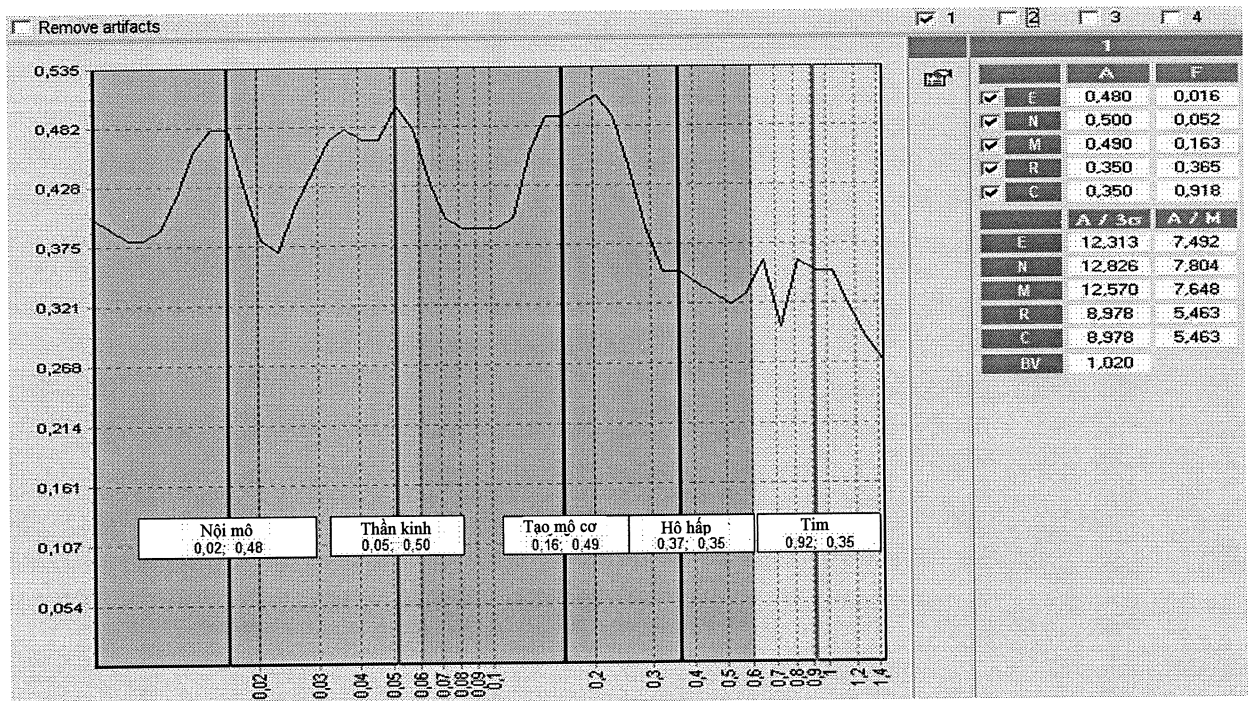


Fig. 4

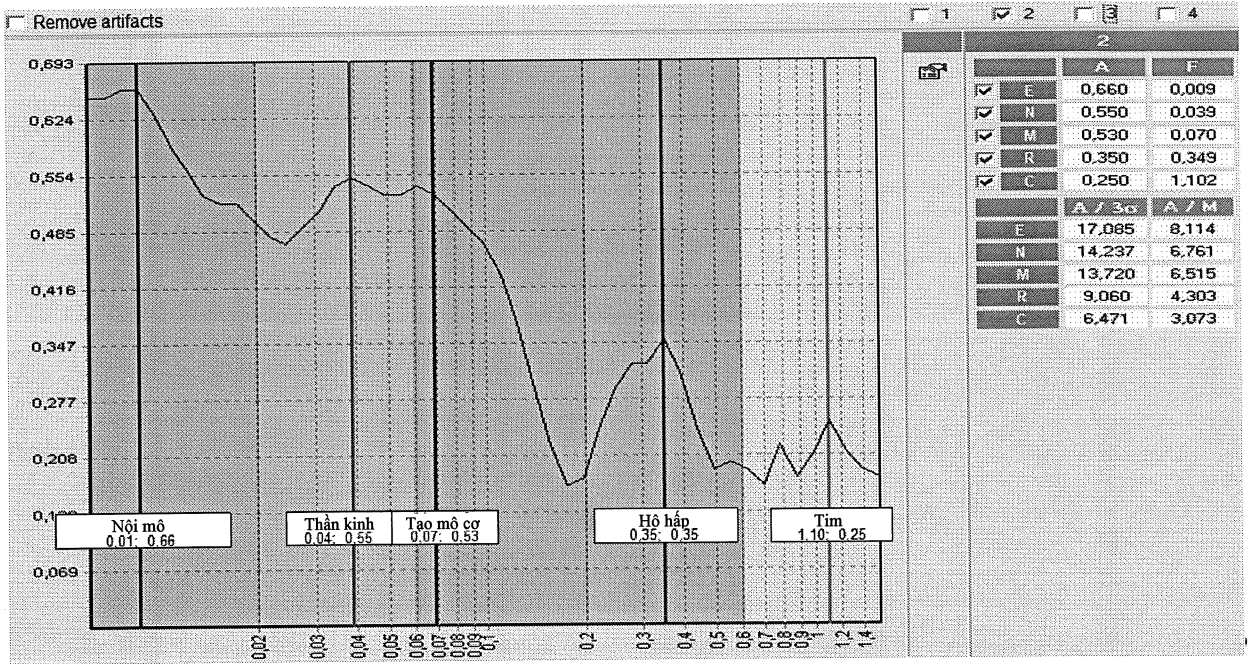


Fig. 5

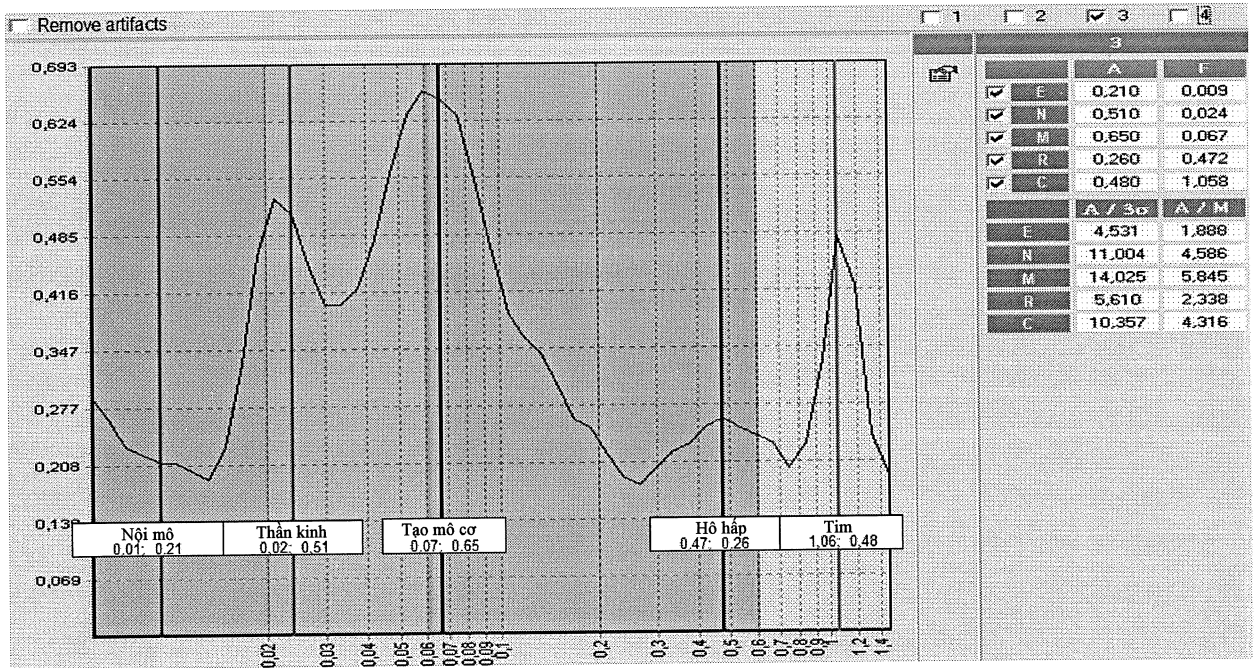


Fig. 6

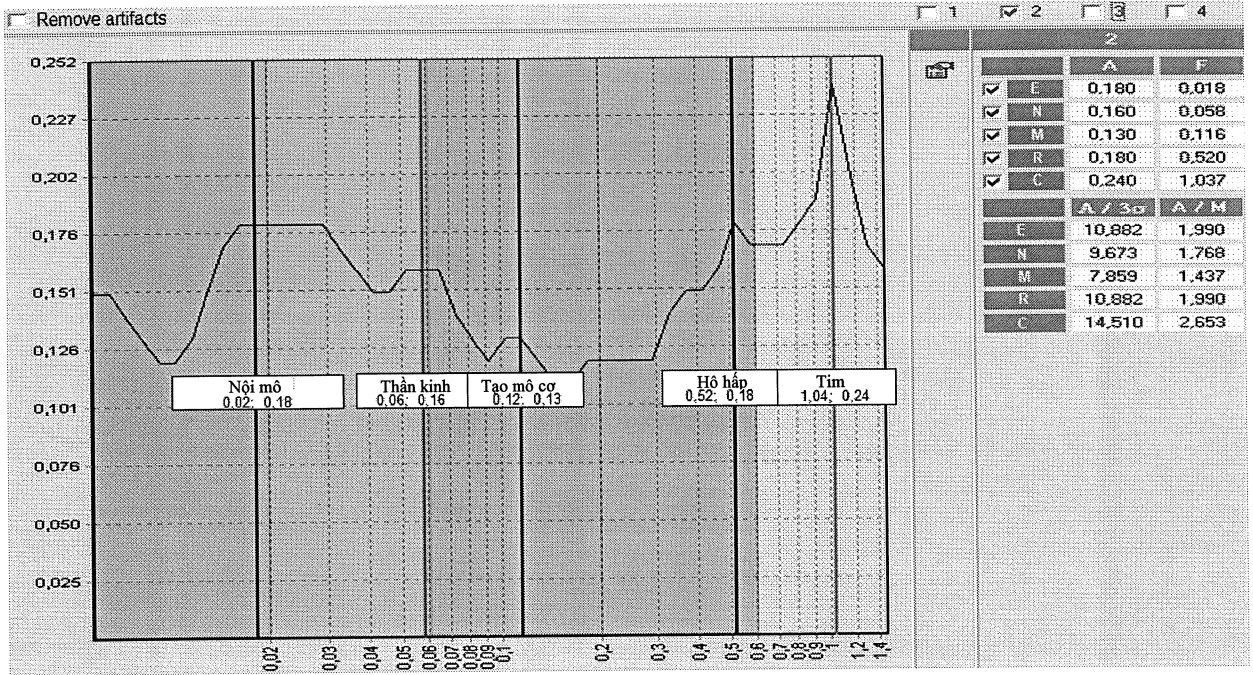


Fig. 7

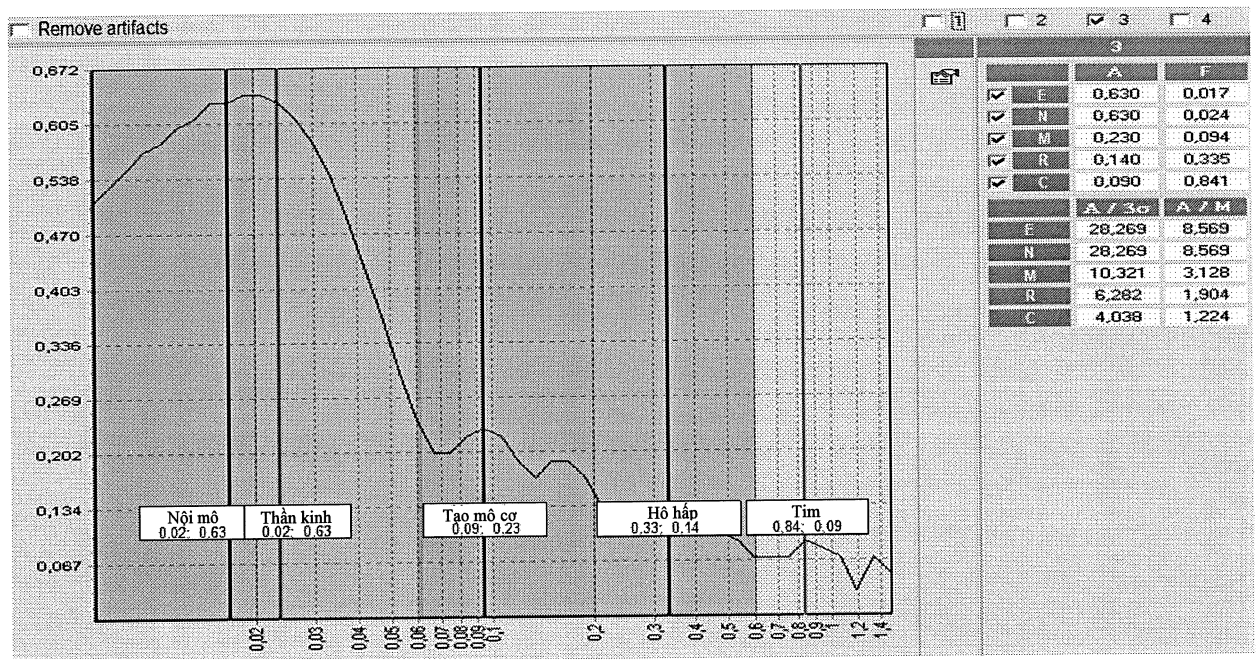


Fig. 8

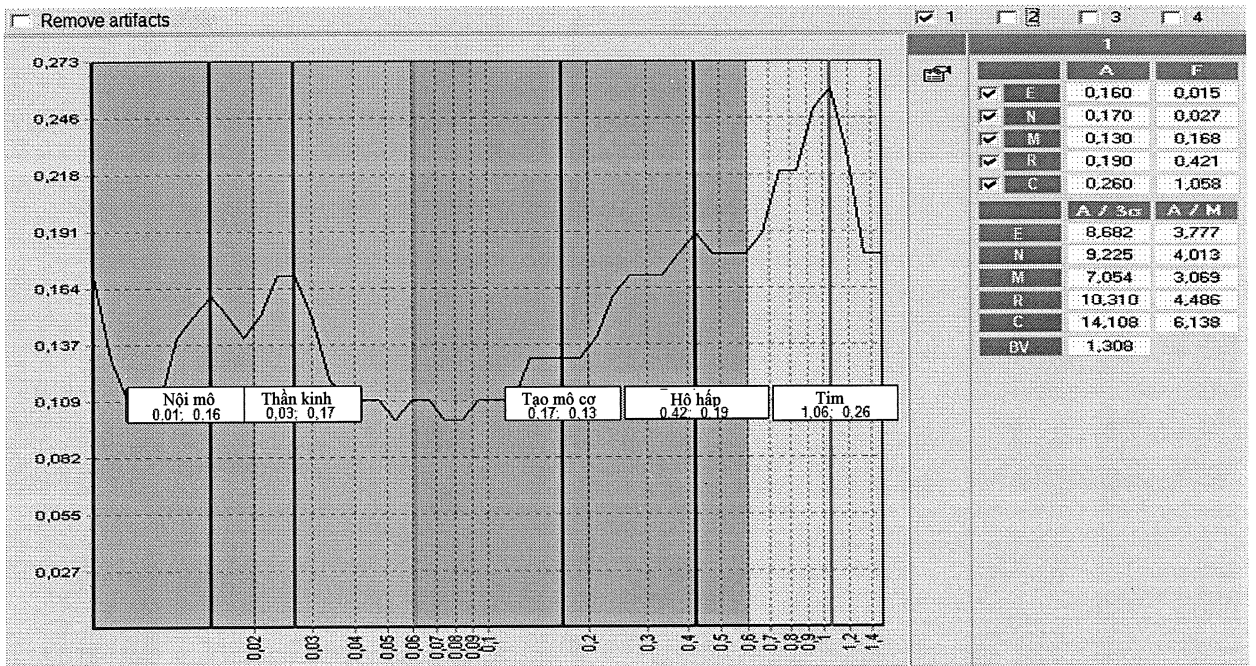


Fig. 9

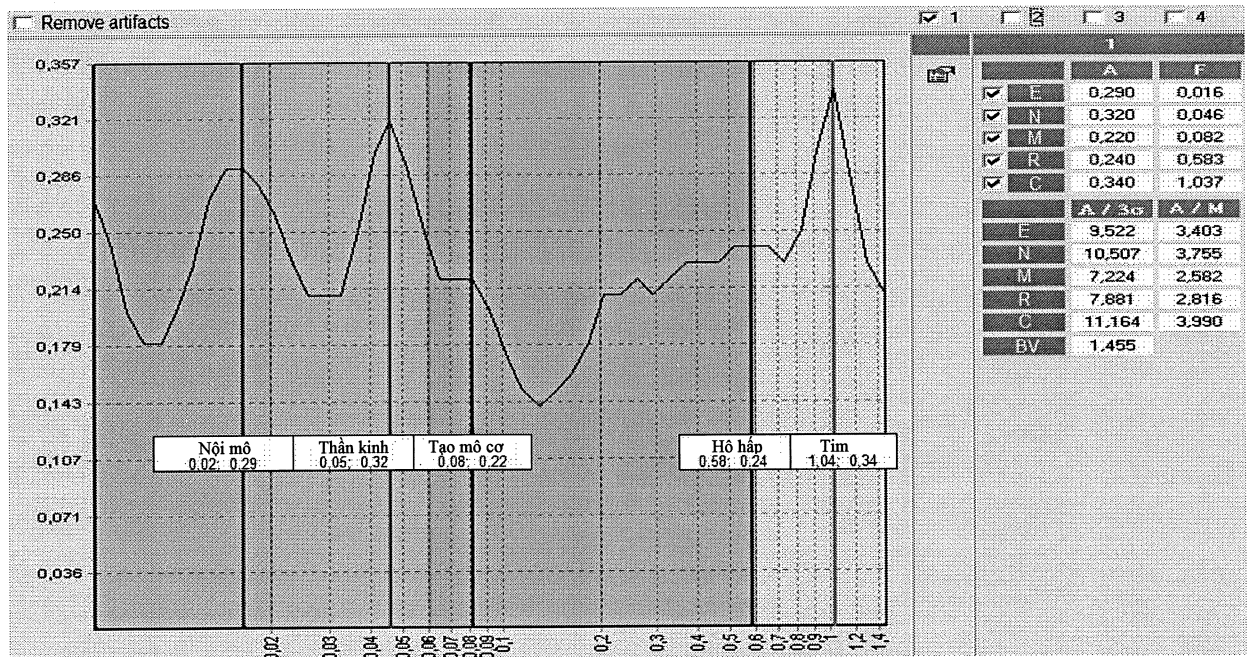


Fig. 10

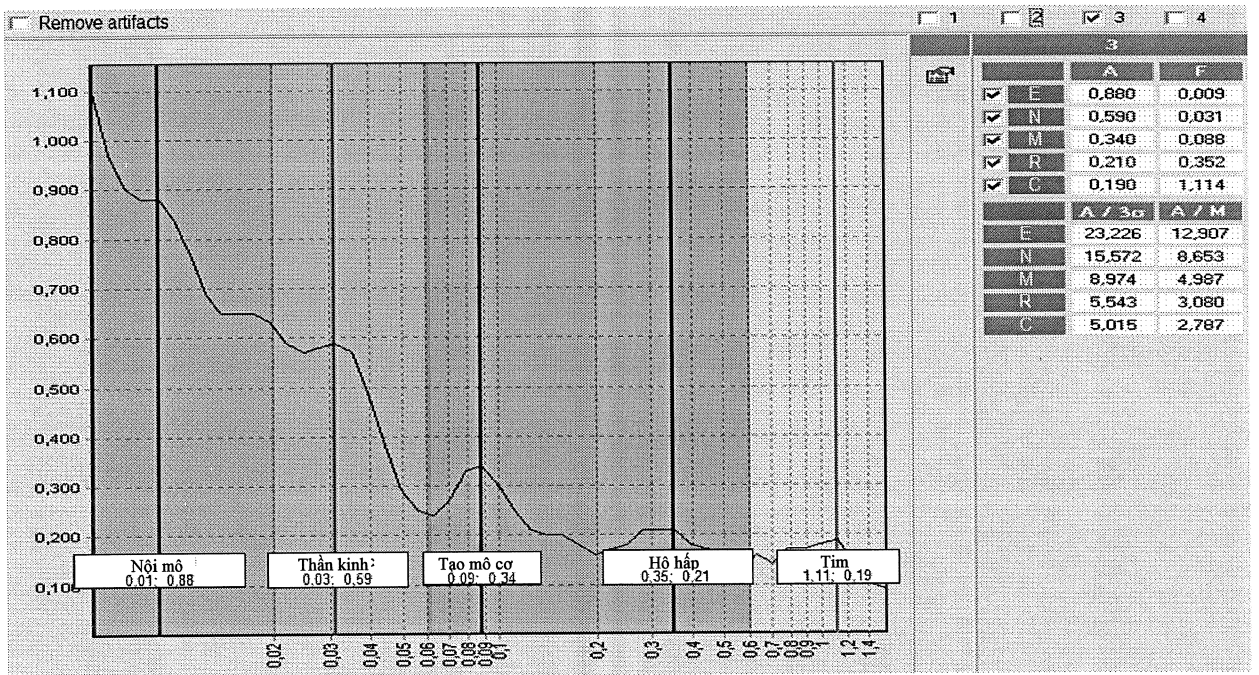


Fig. 11

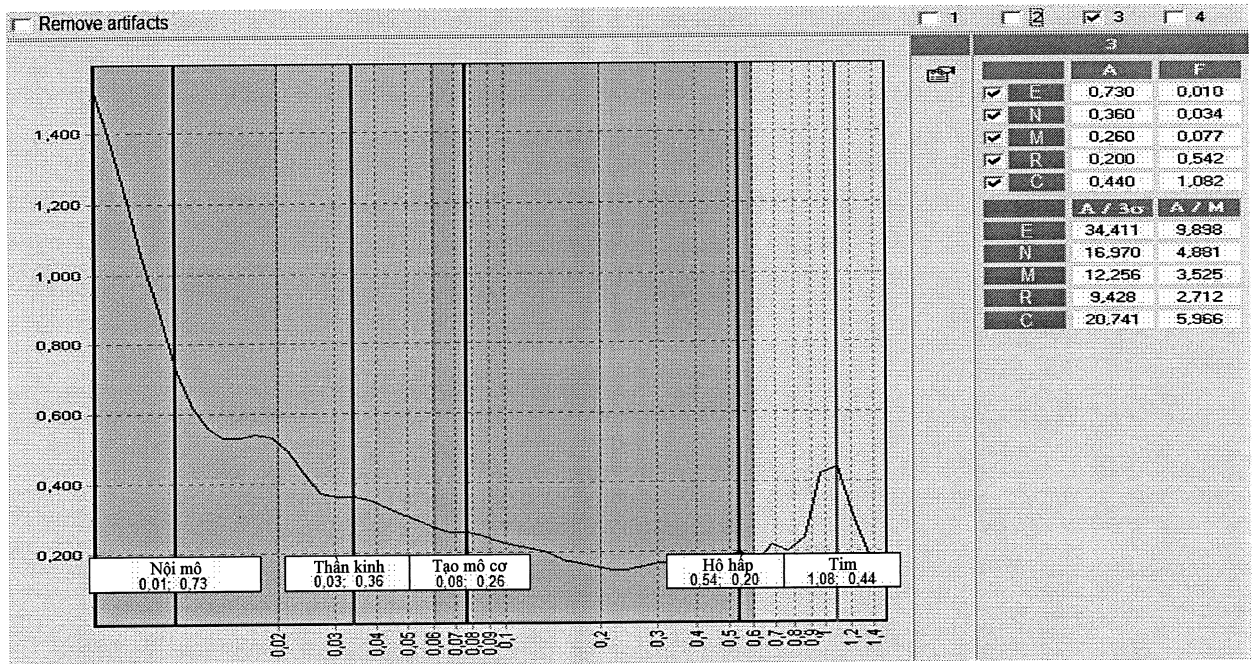


Fig. 12