

# ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

*Рекомендована д.ф.н., професором О.Х.Піміновим*

УДК 615.451.13:615.456.1.615.384.661.122

## ДО ПИТАННЯ ОСМОЛЯРНОСТІ ІНФУЗІЙНИХ РОЗЧИНІВ ПРИ ЇХ ПРОМИСЛОВОМУ ВИРОБНИЦТВІ

О.П.Гудзенко, О.І.Тихонов, Н.Ф.Орловецька, І.Ю.Постольник

Національна фармацевтична академія України

**До інфузійних розчинів, що вводяться у великих об'ємах, ставиться одна з основних вимог — відповідність фізіологічних властивостей рідин організму та ін'єкційного розчину. Така відповідність досягається за умови, якщо розчин, який вводиться в організм, є ізотонічним. В іноземній літературі ізотонічність розчинів визначають терміном "осмолярність", а одиницею виміру осмотично діючих іонів і молекул є осмоль. Для препаратів, впроваджених у виробництво на Луганській фармацевтичній фабриці, розрахована осмолярність, яка відповідає осмолярності рідин організму.**

Інфузійна терапія широко використовується при наданні екстреної медичної допомоги та в інтенсивній терапії.

В основі інфузійної терапії лежить тривале парентеральне введення в організм значних об'ємів лікарських засобів, що представляють собою стерильні апірогенні водні розчини або емульсії типу олія—вода, зазвичай ізотонічні плазмі крові і які володіють як виборою, так і поліфункціональною дією.

Велика частина зареєстрованих в Україні вітчизняних препаратів являє собою ті ж самі засоби (розчини глюкози, натрію хлориду та ін.), але вони виробляються різними підприємствами.

Підприємствами України не випускаються препарати для парентерального живлення і цільових інфузійних концентратів.

Інфузійні препарати в Україні є дефіцитними, потреба в них забезпечується в основному за рахунок лікарських засобів закордонного виробництва.

На сьогодні медична практика відчуває нестачу у комбінованих лікарських засобах, які застосовуються при захворюваннях печінки, нирок і серця, а також спеціальних комбінованих інфузійних препаратів з амінокислотами для педіатрії.

Створення нових інфузійних препаратів, а також удосконалення існуючих технологій і впровадження у виробництво дозволить розширити номенклатуру вітчизняного ринку, зменшити дефіцит лікарських засобів по деяких фармакотерапевтических групах, забезпечити населення України якісними і відносно недорогими препаратами.

Найважливішим напрямком удосконалення технології є проведення досліджень з одержання стабільних препаратів, що мають досить тривалий термін придатності при збереженні і не втрачають фізико-хімічних властивостей у ході проведення інфузійної терапії, яка протікає, як правило, протягом декількох годин аж до доби.

### Експериментальна частина

В умовах Луганської фармацевтичної фабрики обласного виробничого підприємства "Фармакія" освоєне виробництво розчину "Трисоль" для ін'єкцій по 500 мл у пакетах (ФС 42У-105-14.03.97) і "Реополіглюкін" (у пакетах) відповідно до реєстраційного посвідчення №Р.03.99/00373 від 15.03.99. Розроблений проект ТФС і технологічний регламент на виробництво інтезолу-МІ (розчин метронідазолу) 0,5% для ін'єкцій для впровадження на фабриці. Ці препарати є плазмозамінюючими розчинами.

"Трисоль" — розчин натрію хлориду, калію хлориду і натрію гідрокарбонату — за спрямованістю дії належить до регуляторів водно-сольового балансу і кислотно-лужної рівноваги. Розчин здійснює корекцію складу крові при зневодненні, викликає діарею, при набряках мозку, токсикозах за рахунок збільшення ниркової гемодинаміки.

"Реополіглюкін" — 10% колоїдний розчин частково гідролізованого дектрину з молекулярною масою 30000-40000 на ізотонічному розчині натрію хлориду — за функціональними властивостями і призначенням належить до групи гемодинамічних засобів для лікування шоку різного походження і відновлення порушень гемодинаміки,

Таблиця

## Розрахункові дані осмолярності інфузійних розчинів

Препарат	P	n	M	O <sub>s</sub>	O <sub>заг.</sub>
<b>Трисоль</b>					293,167
Натрію хлориду	5,0	2	58,44	171,116	-
Калію хлориду	1,0	2	74,56	26,824	-
Натрію гідрокарбонату	4,0	2	84,01	95,227	-
<b>Реополіглюкін</b>					310,865
Декстран	100,0	1	35000	2,857	-
Натрію хлориду	9,0	2	58,44	308,008	-
<b>Р-н метронідазолу</b>					337,222
Метронідазол	5,0	1	171,16	29,2143	-
Натрію хлориду	9,0	2	58,44	308,008	-

у тому числі мікроциркуляції, при використанні апаратів штучного кровообігу для розведення кро- ві під час операцій, уводиться внутрішньовенно.

“Інтелозол-МН” — розчин метронідазолу на ізо- тонічному розчині натрію хлориду — антипротозойний та антибактеріальний засіб з високою активністю у відношенні анаеробних бактерій, що викликають різні інфекційні захворювання. Профілактично його застосовують до або при хірургічних втручаннях із підвищеним ризиком анаеробної інфекції. Розчин метронідазолу вводять внутрішньовенно крапельно протягом 60 хвилин.

У загальних статтях “Ін’екції” фармакопею різних країн технологічні питання не висвітлюються, однак вимоги до якості ін’екційних розчинів, викладені у фармакопейних статтях, певним чином характеризують рівень їхньої технології. Стерильність, стабільність, апірогенність і відсутність механічних домішок — основні вимоги, загальні для усіх фармакопей світу і усіх видів лікарських засобів.

Для інфузійних розчинів, що вводяться у великих кількостях, одна з основних вимог — відповідність фізіологічних властивостей рідин організму та ін’екційного розчину.

Така відповідність досягається за умови, коли розчин, який вводиться в організм, є ізотонічним, ізоіонічним, ізогідричним і ізов’язкісним. У залежності від призначення препаратів деякі з цих вимог можуть бути не реалізовані. Однак принцип вимоги ізотонічності є головним і навіть необхідним для ін’екційних і особливо інфузійних розчинів.

У закордонній літературі ізотонічність розчинів визначають терміном “осмолярність”, прийнято- му у фармакопеях найбільших країн світу. Так як осмотичний тиск залежить від кількості часток у розчині (молекули, іони), що визначаються молярною концентрацією цих часток (тобто молярної, а не процентної їх концентрації), то термін “осмоль” більш точно відбиває молекулярні процеси в розчинах.

В американській фармакопеї XXIII видання показник осмолярності є обов’язковим для визначення (тест “Оsmolarність”) у розчинах для парентерального введення.

Нормальний осмотичний тиск є результатом стабільних осмотичних концентрацій речовин у біологічних рідинах.

Оsmолярність — це молярна концентрація всіх осмотично діючих часток у 1 л розчину.

Існує ще поняття “осмоляльність або осмотичність” — молярна концентрація всіх, осмотично діючих часток у 1 кг води.

У біологічних рідинах вимірюється осмоляльність, однак, у сильно розведених розчинах, таких як кров, сеча, ліквор, осмоляльність і осмолярність практично рівні, тому і вживається термін “осмолярність”. Одницею виміру осмотично діючих іонів і недисоційованих молекул речовин у водному розчині є осмоль. Для 1 л одномолярного розчину глукози осмолярність дорівнює 1 осмolu, а для натрію хлориду — 2 осмолям. Оsmолярність плазми складає близько 300 мосмоль/л, що відповідає тиску близько 780 кПа при 38°C. Ця осмолярність є вихідною точкою для визначення прийнятності інфузійних розчинів для організму.

Зрушения в осмотичній рівновазі організму може привести до трагічних наслідків. Так, гіперосмолярні стани, що настають внаслідок ниркової недостатності, інфаркту міокарда, опіків, сепсису та ін., призводять до летальних наслідків.

До небезпечних ускладнень інфузійної терапії належить введення розчинів без обліку їхньої осмолярності, що може привести до порушення зсідання крові, утворення тромбів і розвитку кровотеч, а також привести до тяжких ушкоджень внутрішніх органів.

В інфузіологічні практиці поняття “осмолярність” все більше цікавить лікарів, тому фармацевтичний працівник повинен уміти розраховувати фізіологічні показники.

Оsmолярність можна розрахувати математично і визначити експериментально за допомогою осмометричного методу.

Для лікарів і фармацевтичних працівників зручним у застосуванні є розрахунок осмолярності за формулою, наведеною в тексті "Оsmолярність" фармакопеї Сполучених Штатів Америки ХХІІІ:

$$Os = P \cdot n \cdot 1000/M,$$

де: Os — осмолярність, мосмоль/л;  
P — наважка речовини, г/л;  
n — число кінетично активних часток;  
M — молекулярна маса речовини.

У багатокомпонентних розчинах розраховується осмолярність, яку створює кожен компонент, а отримані результати підсумовуються.

Нами проведенні розрахунки осмолярності розчинів, які випускаються Луганською фармацев-

тичною фабрикою. Отримані дані подані в таблиці.

З даних таблиці та літератури видно, що розчин вважається ізотонічним, якщо його осмолярність укладається в інтервал 278-340 мосмоль/л.

Таким чином, осмотична концентрація як рідин організму, так і інфузійних розчинів різного складу, а також призначення є важливим чинником ефективності інфузійної терапії.

#### ВИСНОВКИ

1. На Луганській фармацевтичній фабриці налагоджене виробництво лікарських препаратів для інфузійної терапії, які відповідають сучасним вимогам.

2. Розрахована осмолярність препаратів "Трісоль", "Реополіглюкін" і "Інрезол-МІ".

3. Осмотична концентрація вироблених розчинів відповідає осмотичній концентрації рідин організму.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Алмакаева Л.Г., Чайка Л.А. // Фармаком. — 1999. — №3-4. — С. 57-60.
2. Андрюкова Л.Н. // Фармаком. — 1996. — №1-2. — С. 13-15.
3. Новые инфузионные растворы фирмы "Baxter" // Фармац. мир. — 1997. — №1. — С. 5-13.
4. Торхова Т.В., Борзунов Є.С., Коритнюк Р.С., Дащевський А.Т. // Фармац. журн. — 1991. — №2. — С. 54-59.
5. Hozyath M.J., Mestyan J. // Acta Pediatrica. — 1975. — №16. — Р. 231-242.
6. Kabi Pharmacia // SCRIP. — 1991. — №1637. — Р. 14-15.

УДК 615.451.13:615.456.1.615.384:661.122

К ВОПРОСУ ОСМОЛЯРНОСТИ ИНФУЗИОННЫХ РАСТВОРОВ ПРИ ИХ ПРОМЫШЛЕННОМ ПРОИЗВОДСТВЕ  
О.П.Гудзенко, А.И.Тихонов, Н.Ф.Орловецкая, И.Ю.Постольник  
Для инфузионных растворов, которые вводятся в больших объемах, одно из основных требований — соответствие физиологических свойств жидкостей организма и инъекционного раствора. Такое соответствие достигается при условии, если вводимый в организм раствор является изотоничным. В зарубежной литературе изотоничность растворов определяют термином "осмолярность", а единицей измерения осмотически действенных ионов и молекул является осмоль. Для препаратов, внедренных в производство на Луганской фармацевтической фабрике, рассчитана осмолярность, которая соответствует осмолярности жидкостей организма.

UDC 615.451.13:615.456.1.615.384:661.122

TO THE PROBLEM OF OSMOLARITY OF INFUSIVE SOLUTIONS IN THEIR INDUSTRIAL PRODUCTION  
O.P.Gudzenko, O.I.Tikhonov, N.F.Orlovskaia, I.Yu.Postolnik  
To the infusive solutions with large volumes of injection one of the main requirements is correspondence of the organism liquids' physiological properties to those of the injection solution. This correspondence can be achieved only provided the solution injected is isotonic. In foreign literature the solutions' isotonicity is determined as osmolarity, and the measuring unit of osmotically active ions and molecules is osmole. For the preparations, brought into production at Lugansk pharmaceutical factory, the osmolarity corresponding to that of organism's liquids has been calculated.