

Kísérletek cukor-alkoholtartalmú infúziós oldatok előállítására

Írta: Horváth Dezső, Nádor Andrásné, Deák Bertalanné

Olyan súlyos általános állapottal járó megbetegedések esetén, midőn a táplálék szájon át történő bevitele mellett a passzív táplálás sem oldható meg, sor kerül a *parenterális táplálásra* (továbbiakban: p. t.), ami gyakorlatilag az *intra-venás táplálással* azonos.

A p. t. széles körben kerül alkalmazásra, melyről a methodikai közlemények hosszú sora számol be. Csak néhány hazai összefoglaló közleményre utalunk. *Kelemen E.* (1.), *Varga P.* (2.) munkái, az 1964-ben tartott „*Mesterséges (enterális, parenterális) táplálás*” *symposion* (3.) előadásai stb.

A korszerű p. t. esetén a *szénhidrátokat*, *alkoholt*, *fehérjéket*, illetve *aminosavakat* és *hidrolizátumait* oldatban, a *zsíradékot* emulzió formájában alkalmazzák. Míg az aminosav-készítmények és a zsíremulziók előállítása elsősorban ipari kérdés, addig egyéb — individuális vagy rutin — úgynevezett „*energia-infúzió*”-k előállítása intézeti gyógyszerügyi körülmények között is lehetséges. Ez utóbbi csoportba sorolható készítmények *elektrolytokat*, *szénhidrátokat* és *alkoholt* tartalmaznak különböző formában.

Közleményünkben a Pécsi Orvostudományi Egyetem I. sz. Sebészeti Klinikájának (4.) terápiás elképzelései alapján — ma már rutinszerűen — előállított készítménnyel kapcsolatos technológiai és stabilitási vizsgálatainkról számolunk be. A fiziológiai és klinikai vonatkozások a hivatkozott irodalomban találhatók (1—4).

Különböző terápiás megfontolások alapján olyan magas kalóriatartalmú infúziós oldat előállítása volt a feladat, mely a legkisebb szövődmény veszélye, gyakorlatilag ellenjavallat nélkül, viszonylag kis folyadék volumenben jól definiálható mennyiségű, jól adagolható és irányítható kalóriabevitelt biztosít, ugyanakkor nem antagonizálja más, egyidőben szükséges gyógyszerek adását. A terápiás kívánalmakhoz hozzá kell tenni a konkrét gyógyszerészeti kívánalmakat is, nevezetesen az alkatrészek könnyen hozzáférhetőek legyenek, a kidolgozandó technológia mellett a stabilitás se jelentsen különösebb problémát, lehetőleg ne térjen el a szokásos technológiától.

Az alkalmazott alapanyagok

A p. t. alkalmazható anyagai közül a vázolt kívánalmak alapján a *szénhidrátok* — jelen esetben *glukóz* és *fruktóz* —, valamint *etilalkohol* kerültek felhasználásra. A *glukóz* mellett alkalmazott *fruktóz*, bár kalóriában nem jelent különbséget (1 g szénhidrát = 4,1 kal.), de előnyös fiziológiai tulajdonságai miatt az „*energia-infúzió*” fontos alkatrésze. A problémát már máshelyütt érintettük (6.). Az *etilalkohol* alkalmazása *Hedri* és *mtsai* (5.) közleménye alapján ismert hazánkban.

Az alkalmazott alapanyagok közül a *szőlőcukor* és az *etilalkohol* az V. Magyar Gyógyszerészkönyv (7.) minőségi követelményeinek felelt meg. A *gyümölcscukor* (*Fructosum, Laevulosum* stb.) — mivel a Magyar Gyógyszerkönyvben nem hivatalos — csak részletesebb technológiai elővizsgálat után kerülhetett alkalmazásra (8., 9.). A kísérleteink során különböző eredetű *fruktózt* használtunk, míg a *Gyógyáruértékesítő* V. javaslatunkra rendszeresen beszerezhetővé nem tette a IX. Osztrák Gyógyszer-

könyv szerint minősített anyagot. A kísérleti variációk között elektrolyt-tartalmú ún. *polyionos* oldatok is voltak, ahol a *natrium chloratum*, a *kaliium chloratum*, a *calcium chloratum cryst.* az *V. Magyar Gyógyszerkönyv* előírásainak felelt meg, a *magnesium chloratum cryst.* ($MgCl_2 \cdot 6 H_2O$) pedig pa. minőségű volt.

Technológiai kísérletek

Az alaptechnológia kialakítása a hatóanyag kémiai, fizikai, fiziko-kémiai tulajdonságainak függvénye. Az említett hatóanyagok közül az *elektrolyt-oldatok* steril technológiája egyértelmű, azokat már különböző Ringer-típusú oldatok készítésére régóta használjuk. A *cukor-komponensek* tulajdonságai külön-külön ismertek a különféle *glukóz-oldatok* formájában. A *fruktóz* steril oldat formájában való feldolgozása már egy előbbi munka során megtörtént, midőn *injekció* és *infúzió* előállításának technológiáját dolgoztuk ki (6., 8.). A jelen vizsgálatok alkalmával megoldandó feladat a két cukor alkatrész együttes oldat formájában való technológiai kivitelezése.

Az előkísérletek során megállapítottuk, hogy a közel azonos tulajdonságokkal rendelkező *szőlőcukor* és *gyümölcscukor* együttes elkészítése különösebb nehézséget nem okoz.

Más készítménytípussal kapcsolatos kísérleteink azt mutatják, hogy pl. a *gyümölcscukor* nemcsak *szőlőcukorral*, hanem cukoralkohollal — *mannit*, *sorbit* — együtt is különösebb technológiai probléma nélkül elkészíthető (9.).

Következőkben az *alkohol* viselkedését vizsgáltuk. Az alkoholos oldatokkal végzett vizsgálataink során meggyőződünk arról, hogy az 5% *alkoholt* tartalmazó vizes-oldat *etilalkohol*-tartalma a technológiai műveletek során — oldatkészítés, szűrés, letöltés, autóklázás — nem csökken, vagyis alkoholvesztés veszélye nem áll fenn. Magasabb alkoholkoncentráció esetén azonban számolni kell esetleges *etilalkohol*-vesztéssel. Steril alkoholkészítmények közismert technológiai nehézségei jelen esetben elhanyagolhatóak az alkalmazott *alkohol* alacsony töménysége (5%) miatt. Technológiai szempontból előnyös, hogy a szükséges alkoholmennyiség nagy folyadékvolumenben (50,0 g 90%, illetve 96%-os *etilalkohol* 1000,0 ml oldatban) kerül elkészítésre.

1. sz. táblázat

| Alkatrészek | Készítmények száma | | | |
|-------------------------------------|--------------------|-------|-------|------------------|
| | 1. | 2. | 3. | 4. (végleges) |
| Natr. chloratum | 4,25 | 4,25 | — | — |
| Kal. chloratum | 0,25 | 0,25 | — | — |
| Calc. chlor. cryst. | 0,13 | 0,13 | — | — |
| Magn. chlor. cryst. | 0,08 | 0,08 | — | — |
| Glucosum | 50,0 | 100,0 | 100,0 | 50,0 |
| Fructosum | 100,0 | — | 100,0 | 100,0 |
| Spiritus conc. | 50,0 | — | 50,0 | 50,0 |
| Spiritus conctriss. 1000,0 ml-re | — | 50,0 | — | — |

| Készítmény száma | Kémhatás | | Sűrűség | | Forgatóképesség | | Refrakció | |
|------------------|--------------|-------------|----------------|----------------|--------------------|--------------------|--------------|-------|
| | Autóklávozás | | Autóklávozás | | Autóklávozás | | Autóklávozás | |
| | előtt | után | előtt | után | előtt | után | előtt | után |
| 1. | 5,50 | 5,50 | 1,052 | 1,052 | -12,46° -13,54° | -12,56° -13,49° | 60-61 | 61-62 |
| 2. | 4,8- 5,5 | 4,8- 5,7 | 1,029 1,034 | 1,035 | + 9,76° +10,33° | + 9,76° | 44-45 | 45 |
| 3. | 4,5 | 4,8 | 1,060 | 1,060 | - 5,43° | - 5,60° - 5,64° | 64-65 | 65-66 |
| 4. | 4,8- 5,0 | 4,8- 5,0 | 1,042 1,047 | 1,043 1,047 | -12,46° | -12,35° -12,52° | 55-56 | 53-56 |

A tárgyalt készítménytípusnál magasabb alkoholkoncentráció alkalmazására nincs is szükség. Intravénás táplálásnál a maximálisan alkalmazható alkoholtöménység 10% (1.).

A végleges — ma már rutinszerűen használt — készítmény kialakítását többféle készítmény kidolgozása előzte meg (1., 2., 3. sz. készítmények), melyek összetételét az 1. sz. táblázatban tüntetjük fel.

A különböző kísérleti készítmények és a végleges készítmény állandóit a 2. sz. táblázat tünteti fel. A táblázatból leolvasható, hogy a készítmények — függetlenül alkohol- és cukor-tartalmuktól — a szabvány hőkezelést jól tűrik. Autóklávozás előtt és után felvett értékek között lényeges eltérést nem találtunk.

Az 1—4. készítmény térfogat (ml) és súly (g) értékeit a 3. sz. táblázat mutatja.

3. sz. táblázat

| Készítmény száma | ml | g |
|------------------|--------|--------|
| 1. | 1000,0 | 1050,0 |
| 2. | 1000,0 | 1032,0 |
| 3. | 1000,0 | 1056,0 |
| 4. | 1000,0 | 1050,0 |

Technológiai leírás

A cukor-alkoholtartalmú infúziós oldat készítése két fázisban történik. Az együttesen lemért cukoralkatrészeket — 1000,0 ml-re számítva — kb. 500,0 ml előzetesen kiforralt, majd 80° C-ra lehűlt desztillált vízben oldjuk. A forró oldatot aktív szénrel összerázzuk, nedves papíron szénmentesítés céljából előszűrjük, desztillált vízzel 950,0 ml-re egészítjük ki. A hideg cukoroldathoz adjuk a szűrt alkoholt. A kihűlt oldatot zárt rendszerben, G₄-es gázsűrőn szívással szűrjük. Az oldat 1000,0 ml-es infúziós üvegbe való töltése a szűréssel azonos munkafolyamatban történik. Az üvegeket azonnal zárjuk.

Sterilizés: 120° C hőmérsékleten 1,5 atm. túlnyomáson 20 percig.

Az alkoholtartalmú oldatokat ún. *torpedó*-üvegekbe töltjük. A rendelkezésre álló szabad légtér ezen üvegtípusnál elegendőnek bizonyult, így egy üveg 1000,0 ml oldatot tartalmaz. Magasabb alkoholtartalmú oldatoknál azonban a légtér növelése szükséges.

Stabilitási vizsgálatok

A cukor-alkohol infúziós oldatok kémiai és mikrobiológiai stabilitását vizsgáltuk. Szobahőmérsékleten eltartva az oldatok — előzetes vizsgálataink szerint — 3 hónap után sem mutattak organoleptikus változást. A 2. sz. táblázatban feltüntetett adatok 3—4 hónapi állás után sem tértek el az eredeti mérési adatoktól. Mikrobiológiai vizsgálatok is a 3 havi stabilitást igazolták. Tartós stabilitási vizsgálataink folyamatban vannak.

Megbeszélés

A szervezet nagy igénybevételét jelentő műtéti beavatkozások után az energia- (kalória-) veszteség pótlása és a szervezet regenerálódásának elősegítése céljából alkalmazzák a *parenterális táplálást*. Ennek leggyakoribb módja az intravénás oldatok formájában való kalóriabevitel. Steril laboratóriumunkban kidolgoztuk az ismertetett cukor-alkoholtartalmú infúziós oldatot. A kísérleti készítmények között, valamint *Boda D.* (10.) és mások (1., 2. stb.) közleményeiben megtaláljuk a *polyionos alapoldat*ban foglalt cukor-alkoholkészítményeket. Klinikai tapasztalatok alapján (3., 4., 11.) azonban helyesebbnek látszott az elektrolitok mellőzése, mivel a cél jelen esetben a szervezet kalóriaellátása. A szükséges elektrolymennyiséget — különösen több napig tartó adagolás esetén, *koncentrált Ringer-oldat*nak az infúziós oldathoz számított mennyiségben való keverésével adagolják. Erre a célra „*Tízszerezsen koncentrált Ringer-oldat*”-ot készítünk 10 ml-es ampullákba kiszerelve. Szükség esetén más kiszerelésben is 10—100 ml közötti mennyiségekben (12.).

Tízszerezsen koncentrált Ringer-oldat:

| | |
|-----------------------------------|-----------|
| <i>Natrium chloratum</i> | 85,0 g |
| <i>Kalium chloratum</i> | 5,0 g |
| <i>Calcium chloratum cryst.</i> | 1,25 g |
| <i>Magnesium chloratum cryst.</i> | 1,0 g |
| <i>Aqua destillata ad.</i> | 1000,0 ml |

Az így készült *Ringer-oldat*ot 10 ml-es ampullákba töltjük. Tíz ampulla (= 100 ml) elektrolyt mennyisége 1000 ml *Ringer-oldat*ban foglalt anyagmennyiségnek felel meg. A *koncentrált Ringer-ampullák* alkalmazásával elkerülhető az egyszeri nagyobb folyadékvolumen adása — ami a keringés megterhelése szempontjából igen lényeges —, ugyanakkor a kalória adagolásával egyidőben nem kell — a készítmény összetétele miatt — mindig elektrolytokat is adagolni. Ezzel jobban megközelíthető a *célzott folyadék- és elektrolyt-terápia* módszere.

A cukor-alkoholkészítmény klinikai tapasztalatok (3., 11.) alapján életmentőnek minősíthető. *Energia-jellegén túl alkoholtartalma sedatív* hatást is biztosít. *Analgetikus* hatása az amúgy is adott fájdalomcsillapítók hatását potenciálja.

A készítmény technológiájával kapcsolatban megállapítottuk, hogy több cukorkomponens együtt sterilizálható. A viszonylag alacsony etilalkohol-tartalom különleges technológiai intézkedéseket nem igényel. Megállapítottuk azonban, hogy az oldatok sterilizálásánál a megadott időt, hőmérsékletet és nyomást nem szabad túllépni. Az oldat karamellizálódó képessége az azonos töménységű szőlőcukor-oldathoz viszonyítva fokozottabb. Ez feltehetően a szőlőcukor mellett jelenlevő gyümölcscukor rovására írható. A *fruktóz*-készítmények technológiájának kidolgozásakor hasonló megfigyeléseket tettünk (8.).

Összefoglalás

A szerzők konkrét terápiás elképzelések és igények alapján kidolgozták a *glukóz-fruktóz és alkoholtartalmú*, intravénás táplálás céljára alkalmas, úgynevezett „*energia-infúzió*” technológiáját. Foglalkoznak a készítmény klinikai alkalmazásának jelentőségével. Ismertetik a *polyionos* töményített „*Tízszeresen koncentrált Ringer-oldat*” elnevezésű ampullázott készítményüket és annak klinikai felhasználását.

Az ismertetett készítmények szerves részét képezik a célzott folyadék-, energia- és elektrolyt-terápiának. A tárgyalat készítmények intézeti gyógyszerárak steril laboratóriumaiban rutinszerűen elkészíthetők.

IRODALOM:

1. Kelemen E.: „Intravénás táplálás” („A terápia aktuális kérdései” c. kiadvány. 292. old. Medicina Kiadó 1964.). — 2. Varga P.: Orvosképzés. 1965. 40. 106. — 3. „A mesterséges (enteralis és parenterális) táplálás” Symposion (Bp. 1964.). — 4. „A mesterséges táplálás” Symposion elhangzott előadásai (Bp. 1964.): Póka L.: „A mesterséges táplálás néhány elvi kérdése és jelentősége a sebészetben.” — Czirbusz Gy., Póka L., Török E., Földi I.: „Dextrose + alkohol + nitrogén parenterális alkalmazásával nyert tapasztalataink operált betegeken.” — Török E., Czirbusz Gy., Póka L.: „Légúti szövödmények összefüggése a betegek kalória- és nitrogén ellátásával.” — Németh-Csóka M., Póka L., Czirbusz Gy., Földi I.: „Parenterálisan táplált operáltak elektrolyt- és nitrogén-anyagcseréje.” — 5. Hedri E. és mt.-i: Orvosi Hetilap. 1949. 90. 645. — 6. Nádor A.-né: „Néhány cukor és cukor-alkohol újabb terápiás alkalmazási lehetősége.” (Pályázat. Kézirat. 1964.). — 7. V. Magyar Gyógyszerkönyv. (Egészségügyi Kiadó. 1954.). — 8. Nádor A.-né, Horváth D., Deák B.-né: „Fructose injekció és infúzió technológiája és alkalmazásának lehetőségei.” (Közlés alatt. 1965.). — 9. Összetett cukor-készítmények vizsgálata. (Vizsgálati jegyzőkönyvek 1964., 1965.). — 10. Boda D.: „Folyadék- és elektrolyt-terápia.” (Medicina Kiadó. 1960.). — 11. Czirbusz Gy., Póka L.: „Huzamosan intravénásan adott alkohol- és cukor-terápiával szerzett tapasztalataink.” (Ea.: Pathológus—Anatómus—Igászságügyi Nagygyűlés. Kecskemét. 1964.). — 12. Horváth D., Horváth A.-né: „Koncentrált polyionos steril készítmények technológiai vizsgálatai.” (Kézirat, vizsgálati jegyzőkönyvek.) Хорват Д., Надор А., Деак Б.:

ЭКСПЕРИМЕНТЫ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ИНФУЗИОННЫХ РАСТВОРОВ, СОДЕРЖАЩИХ САХАР И СПИРТ

Авторы на основе определенных терапевтических представлений и запросов разработали технологию создания так называемых «энергических инфузий» которые содержат глюкозу и фруктозу и спирта, и годны для внутривенного введения. Они рассматривают значение препаратов в клинике. Рассматривают кроме того выпущенный ими в ампулах препарат «10-кратно концентрированный раствор Рингера» и его клиническое применение. Рассматриваемые препараты составляют органическую часть направленной терапии жидкостями, энергией и электролитами. Эти препараты можно приготовить в аптеках учреждений, где имеется стерильная лаборатория.

D. Horváth, Frau A. Nádor, Frau B. Deák:

VERSUCHE ZUR HERSTELLUNG ZUCKER-ALKOHOLHÄLTIGER INFUSIONSLÖSUNGEN

Konkreten therapeutischen Vorstellungen und Anforderungen gemäss haben Verfasser die Technologie der Glykose-Fruktose sowie Alkohol enthaltenden, dem Zweck einer intravenösen Ernährung entsprechenden, sog. „Energie-Infusion” ausgearbeitet. In der Mitteilung wird auf die Bedeutung der klinischen Anwendung dieses Präparates eingegangen. Autoren erörtern ein eigenes Präparat mit Polyionengehalt, das verampulliert und konzentriert unter dem Namen „auf das Zehnfache konzentrierte Ringersche Lösung” bereits in der klinischen Praxis Verwendung findet. Beide Präparate bilden einen organischen Anteil der zielgemässen Flüssigkeits-, Energie- und Elektrolyttherapie. Herstellung der Präparate ist in den sterilen Laboratorien der verschiedenen Institutsapotheken ohne besondere Schwierigkeit lösbar.