

Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности, в частности, к способам получения растворов кальция глюконата для инъекций.

Известен способ получения инъекционных растворов кальция глюконата, в котором в качестве стабилизатора и солюбилизатора использовали лактон глюкогептановой кислоты. Для осуществления способа в раствор глюкогептановой кислоты, нагретый до 80°C, медленно порциями добавляли соответствующее количество кальция глюконата. Полученную смесь кипятили 20 мин для получения раствора с pH 4,8 - 5,2. После охлаждения раствора его pH повышали до 5,8 - 6,1 добавлением 20% NaOH, после чего раствор разбавляли водой для инъекций и фильтровали, получая 12,5% раствор. Затем в емкости из нержавеющей стали в течение 15 мин кипятили водный раствор кальция глюкогептоната, после чего охлаждали, фильтровали на активированном угле и смешивали с ранее полученным 12,5% раствором. Полученную смесь кипятили в течение 15 мин, охлаждали до 30-50°C, разбавляли водой для инъекций, очищали на активированном угле при 50°C, ампулировали и стерилизовали в запаянных ампулах при 110°C в течение 60 мин [1].

Известен способ получения раствора кальция глюконата в ампулах осуществляемый путем растворения соответствующих количеств кальция глюконата в кипящей дистиллированной воде. Полученный раствор фильтруют в закрытом фильтре через жесткую бумагу и автоклавируют при 112°C в течение 30 мин, после чего снова фильтруют через фильтр Шотта № 4, разливают в ампулы из нейтрального стекла и запаивают. Ампулы с раствором кальция глюконата стерилизуют автоклавированием при 112°C в течение 30 мин трехкратно с суточным интервалом [2].

Наиболее близким к заявляемому является способ получения раствора кальция глюконата 10% для инъекций путем двукратного смешивания порошка кальция глюконата с водой для инъекций, взятых в соотношении 1 : 5, 3 : 4,2, нагревания полученного раствора при перемешивании до (102 ±2)°C, выдерживания при этой температуре в течение 10 мин, с последующим быстрым охлаждением раствора до 20°C. В полученный раствор добавляют уголь активный осветляющий (1% от загрузки) и перемешивают в течение 30 мин, после чего раствор фильтруют на друк-фильтре и передают в охлаждающий реактор под давлением не более 0,15 МПа при перемешивании. Полученный раствор кальция глюконата (концентрация 9,9-10,0%; pH 6,0-7,6; t = 20°C) передают в промежуточный сборник при поддержании температуры не выше 20°C, а затем на систему фильтрации, осуществляемую на фторопластовом фильтре в течение 30 мин под давлением не более 0,15 МПа.

Чистый раствор кальция глюконата при помощи вакуума передается на операцию ампулирования с последующей стерилизацией ампул [3].

К недостаткам прототипа и аналогов следует отнести то, что последовательность и взаимосвязь технологических операций, а также выбранные режимы и параметры описываемых способов не позволяют достичь высокой чистоты, стабильности, длительных сроков хранения готового продукта. Технологические процессы отличаются длительностью и громоздкостью, высокой энергоемкостью. Кроме того, в процессе осуществления описываемых способов в качестве стабилизирующих, сорбирующих, создающих и поддерживающих pH и др. агентов используются вещества, не являющиеся компонентами целевого продукта, что, в свою очередь требует дополнительной очистки или других технологических приемов.

В основу изобретения поставлена задача создания способа получения раствора кальция глюконата для инъекций путем подбора технологических операций в такой последовательности и взаимосвязи и с такими режимами и параметрами, которые обеспечили бы высокую стабильность, чистоту и длительность сроков хранения продукта, получаемого по заявляемому способу, с одновременным упрощением и сокращением технологического процесса, снижением его энергоемкости, без введения дополнительных веществ в качестве стабилизирующих, сорбирующих и др. агентов.

Поставленная задача решается тем, что в способе получения раствора кальция глюконата для инъекций, осуществляемом путем растворения порошка кальция глюконата в воде для инъекций с последующим нагреванием и выдерживанием полученного раствора при перемешивании, охлаждением, фильтрацией и ампулированием, в соответствии с изобретением, растворение проводят в горячей воде для инъекций при соотношении компонентов 1 : (2,3 - 3,5), нагревание осуществляют до 75 -95°C, выдерживание - при этой же температуре в течение 25-30 мин, охлаждение - до 55 - 70°C с последующим отстаиванием при этой температуре в течение 30 - 60 мин, причем воду для инъекций перед растворением предварительно нагревают до 75 -95°C, а после фильтрации полученный раствор кальция глюконата разбавляют водой для инъекций до концентрации 10%.

Технический результат, получаемый при осуществлении изобретения, заключается в упрощении способа получения раствора кальция глюконата для инъекций, сокращении времени его проведения, снижении его энергоемкости с одновременным повышением чистоты, стабильности и сроков хранения продукта, получаемого по заявляемому способу.

Пример 1. В емкости № 1 смешивают 4 кг порошка кальция глюконата с 6 л воды для инъекций, предварительно нагретой до 95°C, и при перемешивании доливают воду для инъекций до 9,2 л (1 : 2,3). Полученный раствор нагревают до 95°C и выдерживают при этой температуре и постоянном перемешивании в течение 25 мин, затем прекращают перемешивание, охлаждают раствор до 70°C и отстаивают его в течение 30 мин, после чего образовавшуюся надосадочную жидкость через фильтр 2 мкм при 70°C сливают в емкость № 2. В отфильтрованный раствор, который содержит глюконата кальция более 20%, приливают при 70°C воду для инъекций, доводя концентрацию раствора до 10%. Полученный раствор охлаждают до 20°C, фильтруют и ампулируют известным способом.

Пример 2. В емкости № 1 смешивают 4 кг порошка кальция глюконата с 7 л воды для инъекций, предварительно нагретой до 85°C, и при перемешивании доливают воду для инъекций до 10 л (1 : 2,5). Полученный раствор нагревают до 90°C и выдерживают при этой температуре и постоянном перемешивании в течение 30 мин, затем прекращают перемешивание, охлаждают раствор до 65°C и отстаивают его в течение 40 мин, после чего образовавшуюся надосадочную жидкость через фильтр 2 мкм при 65°C сливают в

емкость № 2. В отфильтрованный раствор, который содержит глюконата кальция более 20%, приливают при 65°C воду для инъекций, доводят концентрацию раствора до 10%. Полученный раствор охлаждают до 20°C, фильтруют и ампулируют известным способом.

Пример 3. В емкости № 1 смешивают 4 кг порошка кальция глюконата с 9 л воды для инъекций, предварительно нагретой до 75°C, и при перемешивании доливают воду для инъекций до 14 л (1 : 3,5). Полученный раствор нагревают до 75°C и выдерживают при этой температуре и постоянном перемешивании в течение 25 мин, затем прекращают перемешивание, охлаждают раствор до 55°C и отстаивают его в течение 60 мин, после чего образовавшуюся, надосадочную жидкость через фильтр 2 мкм при 55°C сливают в емкость № 2. В отфильтрованный раствор, который содержит глюконата кальция более 20%, приливают при 55°C воду для инъекций, доводя концентрацию раствора до 10%. Полученный раствор охлаждают до 20°C, фильтруют и ампулируют известным способом.

В процессе длительной и сложной экспериментальной и теоретической проработки авторы пришли к выводу, что получать целевой продукт целесообразно из системы, представляющей собой насыщенный раствор кальция глюконата, находящегося в равновесии с кристаллическим кальцием глюконатом-субстанцией в соотношении кальция глюконат: вода для инъекций 1: (2,3-3,5) в отличие от первоначальной стадии получения в способе - прототипе (1 : 10). Это и обусловило последовательность и взаимосвязь операций в заявляемом способе, а также его режимы и параметры.

При соотношении компонентов 1 : 2,3 достигается тот рубеж концентрации раствора, который необходим для осуществления способа, так как при меньшем количестве воды будет уже не раствор, а суспензия, что препятствует осуществлению способа. Соотношение компонентов 1 : 3,5 является максимальным, так как дальнейшее увеличение количества воды нецелесообразно и влечет за собой изменение всех последующих технологических приемов, их режимов и параметров.

Порошок кальция глюконата необходимо растворять в воде, нагретой до 75-95°C в связи с низкой растворимостью глюконата в воде (15% при 20°C). Температурные режимы этой стадии определены экспериментально: ниже 75°C растворимость кальция глюконата при заявляемом соотношении ухудшается, наблюдается его комкование, увеличивается время, необходимое для полного растворения; выше 95°C раствор нагревать нецелесообразно, так как растворимость субстанции существенно не увеличивается, а энергозатраты растут. Кроме того, при более высоких температурах возможно образование продуктов гидролиза, что приводит к ухудшению качества конечного продукта.

Необходимо отметить, что постепенное снижение температуры в процессе осуществления заявляемого способа в отличие от жестких температурных режимов способа - прототипа (например, быстрое охлаждение со 102-104°C до 20°C), по мнению авторов, целесообразно и необходимо с технологической, химической и экономической точек зрения.

Временные режимы стадий выдерживания (25-30 мин) и отстаивания (30-60 мин) определены экспериментально и обусловлены прохождением массообменных процессов во времени. Так, на этих стадиях за периоды времени, меньшие заявляемых (25 и 30 мин), не успевают образоваться центры кристаллизации примесей, что не позволяет достаточно эффективно провести их выделение. При временных режимах, больших заявляемых, помимо фактора нецелесообразности, присутствует явление возможного образования продуктов гидролиза основного вещества (как и при более высоких температурных режимах).

В табл. 1 приводится сравнительная характеристика стадий способов получения раствора кальция глюконата для инъекций - заявляемого и прототипа. В результате анализа можно сделать вывод о том, что заявляемый способ более прост в осуществлении, требует меньших энергозатрат за счет снижения максимальных температурных режимов и постепенного их уменьшения, не требует сложного аппаратного оснащения. Время осуществления заявляемого способа по сравнению со способом-прототипом сокращается в среднем на 20 ч.

В табл. 2 приводятся данные, свидетельствующие о более высокой чистоте, стабильности и длительности времени хранения продукта, получаемого по заявляемому способу.

Таким образом, в результате осуществления заявляемого способа получения раствора кальция глюконата для инъекций в значительной степени решается существующая до настоящего времени проблема получения этого препарата с высокой степенью чистоты и стабильности, с длительными сроками хранения при применении физико-технологических методов получения растворов.

Таблица 1

Сравнительная характеристика стадий заявляемого способа и способа-прототипа

№ п/п	Способ-прототип	Заявляемый способ
1	Смешивание порошка кальция глюконата с водой для инъекций	1 Смешивание порошка кальция глюконата с водой для инъекций, предварительно нагретой до 75–95°C
2	Перемешивание в течение 30 мин	2 Перемешивание и добавление оставшейся воды для инъекций (общее соотношение кальция глюконат : вода для инъекций 1 : (2,3–3,5))
3	Добавление оставшейся воды для инъекций и передача под давлением в реактор-кипятильник (общее соотношение кальция глюконат : вода для инъекций 1 : 10)	3 Нагревание полученного раствора до 75–95°C
4	Нагревание полученного раствора при постоянном перемешивании до (102±2)°C	4 Выдерживание раствора при перемешивании при 75–95°C в течение 25–30 мин
5	Выдерживание раствора при перемешивании под давлением и при (102±2)°C в течение 10 мин	5 Охлаждение раствора до 55–70°C
6	Быстрое охлаждение раствора кальция глюконата до 20°C	6 Отстаивание раствора при 55–70°C в течение 30–60 мин
7	Введение в охлажденный раствор угля активного осветляющего (1% от загрузки) с последующим перемешиванием в течение 30 мин	7 Фильтрация полученной надосадочной жидкости через фильтр 2 мкм при 55–70°C
8	Фильтрация (очистка) от угля через друк-фильтр под давлением в реактор охлаждающий при перемешивании в нем	8 Разбавление полученного раствора кальция глюконата водой для инъекций до 10% концентрации
9	Передача раствора в промежуточный сборник под давлением не более 0,3 МПа и температуре не выше 20°C	9 Охлаждение раствора до 20°
10	Фильтрация раствора на фторопластовом фильтре в течение 30 мин с последующей передачей при помощи вакуума на стадию ампулирования	10 Фильтрация раствора при 20°
11	Ампулирование готового продукта	11 Ампулирование готового продукта
12	Стерилизация ампул	
13	Автоклавирование	
	Время осуществления способа – 28 ч	Время осуществления способа – 7–8 ч

Т а б л и ц а 2

Таблица сравнительных данных качества препарата "Раствор кальция глюконата 10% для инъекций", полученный по заявляемому способу и способу-прототипу

Показатель качества	Результаты анализа препарата, полученного по	
	способу-прототипу	заявляемому способу
Описание	Бесцветная прозрачная жидкость	Бесцветная прозрачная жидкость
рН	6,86	6,72
Прозрачность	Выдерживает сравнение с водой	Выдерживает сравнение с водой
Содержание оксалатов *	0,008 %	0,002 %
Содержание фосфатов *	0,004 %	менее 0,0005 %
Содержание магния	0,35 %	0,20 %
Количественное определение	10,06±0,14	9,98±0,12
Время хранения препарата до появления кристаллов (при температуре +4°C)	75 сут.	более 450 сут.

П р и м е ч а н и е: * – определение проводили по методике, приведенной в фармакопее США, 23 изд., стр. 252.