



УКРАЇНА

(19) UA (11) 39608 (13) A

(51) 7 A61K9/08

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ РОЗЧИНУ КАЛЬЦІЮ ГЛЮКОНАТУ ДЛЯ ІН'ЕКЦІЙ

(21) 2000116238

(22) 03.11.2000

(24) 15.06.2001

(46) 15.06.2001, Бюл. № 5, 2001 р

(72) Борщевська Марина Іллінічна, Жебровська
Філя Іванівна, Жилесв Володимир Тимофійович
(73) ВІДКРИТЕ АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО "ФАР-
МАК"

(57) 1 Спосіб одержання розчину кальцію глюконату для ін'єкцій, шляхом розчинення порошку кальцію глюконату у воді для ін'єкцій, що попередньо підігріта, підігрівання розчину до 80-85°C, витримування при цій температурі, корекції вмісту кальцію глюконату при супроводженні перелічених операцій перемішуванням, з наступним охолодженням розчину, його фільтруванням та ще одним фільтруванням, що стерилізує, і розливання в ампули, який відрізняється тим, що використовують воду для ін'єкцій, що підігріта до 50-65°C, розчинення порошку кальцію глюконату проводять при барботуванні азотом, після витримування при температурі 80-85°C знов проводять барботування азотом, після чого розчин обробляють при перемішуванні активованим вугіллям при 80-85°C і знов барботують азотом протягом 3-5 хвилин, після чого проводять операцію коректування вмісту кальцію глюконату, з наступними додатковими нагрівом та витримкою розчину при 95-98°C при перемішуванні, а охолодження проводять до

температури 85-87°C доволіно при перемішуванні, перед фільтрацією від вугілля

2. Спосіб за п 1, який відрізняється тим, що барботування азотом на етапі розчинення проводять протягом 10-15 хвилин на початку процесу

3 Спосіб за п 1, який відрізняється тим, що витримування при температурі 80-85°C проводять протягом 50-70 хвилин

4 Спосіб за п 1, який відрізняється тим, що барботування азотом після витримування при 80-85°C проводять протягом 10-15 хвилин

5 Спосіб за п 1, який відрізняється тим, що активоване вугілля додають із розрахунку 0.09-0.11 % від завантаження, а процес обробки активованим вугіллям проводять протягом 30-80 хвилин

6 Спосіб за п 1, який відрізняється тим, що корекцію вмісту кальцію глюконату проводять шляхом додавання води або порошку кальцію глюконату до концентрації 10%

7 Спосіб за п 1, 6, який відрізняється тим, що, якщо корекцію проводять додаванням води, то її супроводжують перемішуванням протягом 15-20 хвилин

8 Спосіб за п 1, 6, який відрізняється тим, що, якщо корекцію проводять додаванням порошку кальцію глюконату, то її супроводжують перемішуванням протягом 30-40 хвилин

9 Спосіб за п 1, який відрізняється тим, що витримування при температурі 95-98°C проводять при перемішуванні протягом 50-70 хвилин

Винахід відноситься до фармакології, а саме до одержання лікарських форм медичних препаратів і може бути використаний на підприємствах фармакологічної промисловості, які виробляють розчин кальцію глюконату для ін'єкцій.

Відомий спосіб одержання розчину кальцію глюконату для ін'єкцій (10%) шляхом дворазового змішування порошку кальцію глюконату з водою для ін'єкцій, які взяті у співвідношенні 1 : 5,3 : 4,2, нагрівання одержаного розчину при перемішуванні до (102±2)°C, витримці при такій температурі протягом 10 хвилин з наступним швидким охолодженням розчину до 20°C. В охолоджений розчин до-

бавляють вугілля активоване, (1%) від завантаження та перемішують протягом 30 хвилин, після чого розчин подають на фільтрування на друк-фільтр та в охолоджуючий реактор під тиском. Охолоджений розчин подається на розлив в ампули з подальшою високотемпературною стерилізацією. ("Технологическая инструкция на приготовление раствора кальция глюконата для инъекций. - Харьков, 1995").

Відома технологія не дозволяє досягнути стабільності, тривалих термінів зберігання розчину, частково із-за відсутності підігріву води для ін'єкцій та різкого охолодження розчину перед фільтруванням. Крім того, параметри проведення

розчинення включають перемішування за допомогою мішалки, що недостатньо, та приводить до випадіння кристалічного кальцію глюконату не тільки при зберіганні розчину в ампулах, а і на етапах приготування препарату, а це відповідно приводить до зниження виходу готового продукту.

Також відомий спосіб одержання розчину кальцію глюконату для ін'єкцій, який, завдяки підбору інших послідовності та температурних режимів операцій дозволяє значно підвищити стабільність препарату.

Відомий спосіб містить наступну послідовність операцій та такі їх параметри:

1. змішування порошку кальцію глюконату з водою для ін'єкцій, яка попередньо підігріта до 75-95 °C;
2. перемішування та додавання води для ін'єкцій, що залишилася, до загального співвідношення: кальцію глюконат : вода для ін'єкцій - 1: (2,3 - 3,5);
3. нагрівання одержаного розчину до 75-95 °C;
4. витримання розчину при перемішуванні при 75-95° протягом 25-30 хвилин;
5. охолодження розчину до 55-70 °C;
6. відстоювання розчину при 55-70 °C;
7. фільтрування рідини, що утворилась над осадом, крізь фільтр 2 мкм при 55-70 °C;
8. розрідження одержаного розчину кальцію глюконату водою для ін'єкцій до концентрації 10%;
9. охолодження розчину до 20 °C;
10. фільтрування розчину при 20 °C;
11. розливання в ампули готового продукту.

Відомий спосіб дозволяє досягнути тривалості зберігання ампул з препаратом до з'явлення кристалів, більш як 450 діб, але не виключає можливості кристалізації кальцію глюконату на етапах виготовлення, в наслідок недостатнього перемішування, різкого охолодження перед фільтрацією, відсутності поглинання продуктів розкладу кальцію глюконату та недосконалих послідовності та режимів операцій, і, як слідство, знижений вихід готової продукції - лише 75-85%.

В основу винаходу поставлено задачу розробки способу одержання розчину кальцію глюконату для ін'єкцій, який, за рахунок введення додаткових операцій перемішування, введення поглинаючого агенту, зміни послідовності операцій, зменшення температурного перепаду перед фільтруванням, та удосконаленню температурного та часового режиму операцій, забезпечив би зниження процесів кристалізації кальцію глюконату на технологічних етапах та відповідне підвищення виходу продукту.

Задачу вирішує спосіб одержання розчину кальцію глюконату для ін'єкцій шляхом розчинення порошку кальцію глюконату з водою для ін'єкцій, що попередньо підігріта, підігрівання розчину до 80-85 °C, витримання при цій температурі, корекції вмісту кальцію глюконату при супроводженні перелічених операцій перемішуванням, з наступним охолодженням розчину, його фільтруванням та стерилізуючим фільтруванням і розливанням в ампули, в якому, відповідно до винаходу, використовують воду для ін'єкцій, що підігріта до 50-65 °C, розчинення порошку кальцію глюконату проводять

при барботуванні азотом, після витримання при температурі 80-85 °C, знов проводять барботування азотом, після чого розчин обробляють при перемішуванні активованим вугіллем при 80-85 °C і знов барботують азотом протягом 3-5 хвилин, після чого проводять операцію коректування вмісту кальцію глюконату, з наступними додатковими нагрівом та витримкою розчину при 95-98 °C при перемішуванні, а охолодження проводять довільно при перемішуванні до температури 85-87 °C, перед фільтрацією від вугілля.

Барботування азотом на етапі розчинення проводять протягом 10-15 хвилин на початку процесу.

Витримання при температурі 80-85 °C проводять протягом 50-70 хвилин.

Барботування азотом після витримання при 80-85 °C проводять протягом 10-15 хвилин.

Активоване вугілля додають із розрахунку 0,09-0,11% від завантаження. Процес обробки активованим вугіллем проводять протягом 30-80 хвилин.

Корекцію вмісту кальцію глюконату проводять шляхом додавання води або порошку кальцію глюконату до концентрації 10%.

Якщо корекцію проводять додаванням води, то її супроводжують перемішуванням протягом 15-20 хвилин.

Якщо корекцію проводять додаванням порошку кальцію глюконату її супроводжують перемішуванням протягом 30-40 хвилин.

Технічний результат, що досягається при використанні винаходу, відбивається у зростанні виходу готового продукту, а крім того досягається подовження терміну зберігання ампул з розчином до випадіння кристалів.

Приклад 1. У чистий, підготований до роботи реактор через мірник за допомогою стисненого азоту завантажували 470 л води для ін'єкцій при температурі 50 °C. При включенні мішалки та барботуванні азотом в реактор завантажували 51,78 кг кальцію глюконату. Барботування виключали через 15 хвилин. Масу при перемішуванні нагрівали до температури 85 °C та перемішували при цій температурі протягом 60 хвилин, після чого барботували азотом ще 10 хвилин, після чого відбирали пробовідбірником пробу маси і визначали повноту розчинення кальцію глюконату, а в реактор при перемішуванні завантажували 0,5 кг попередньо підготованого очищеного вугілля активованого і оброблювали розчин при температурі 85 °C протягом 30 хвилин з одночасним барботуванням азотом протягом 3-х хвилин. Після цього мішалку реактора виключали і відбирали пробу для визначення прозорості та кольоровості розчину, вмісту кальцію глюконату, водневого показника реакції середовища. Визначений вміст кальцію глюконату дорівнював 10,53 %, що перевищує допустиму відхилення. Після визначення в реактор через мірник було додано 25 літрів води для ін'єкцій, яке супроводжувалось перемішуванням мішалкою протягом 15 хвилин при 85 °C, після чого масу в реакторі нагрівали до 98 °C та перемішували при цій температурі протягом 50 хвилин. Після витримання масу в реакторі довільно охолодили до 87 °C та направили на фільтрацію від вугілля на

друк-фільтр стислим азотом, а потім насосом на установку тонкої стерильної фільтрації "Міліпор Ф-4014" та на розливальну машину шприцевого наповнення ампул.

Умови інших прикладів приготування розчину кальцію глюконату для ін'єкцій наведені в таблиці 1, а результати аналізу відібраних проб та показники виходу продукції в таблиці 2

Таблиця 1

Параметри проведення етапів приготування	Приклад 1	Приклад 2	Приклад 3
Температура води для ін'єкцій, °C	50	60	65
Завантаження кальцію глюконату, кг	51,78	50,65	50,27
Завантаження води, л	470	470	470
Час першого барботування, хв.	15	12	10
Температура першого нагрівання, °C	85	80	83
Час витримки, хв.	50	70	60
Час другого барботування, хв.	10	12	15
Час третього барботування, хв.	3	5	4
Час обробки активованим вугіллям, хв.	30	80*	30
Температура другого нагріву, °C	98	97	95
Час витримки, хв.	50	60	70
Температура охолодження, °C	87	87	85
Кількість доданої води, л	25	—	—
Кількість доданого кальцію глюконату, кг	—	—	2,91

* В прикладі 2 із-за присутності в пробі опалесценції та жовтуватого кольору обробку активованим вугіллям було продовжено до одержання безколірової прозорої рідини

Аналіз розчину проводили відповідно до ФС-42-3138-95 "Розтвор кальція глюконата 10%".

Таблиця 2

№ прикладу	Вміст кальцію глюконату, %	Прозорість	Кольоровість	pH	Вихід, л	Вихід, %	Термін зберігання ампул, діб
1	10,53	Безколіорова прозора рідина	Витримує порівняння з водою	7,5	475,25	95	800
2	9,99	Опалесцируюча рідина	Жовтуватий	6,0	441,8	94	850
3	9,85	Безколіорова прозора рідина	Витримує порівняння з водою	6,8	437,1	93	900

Послідовність операцій та їх параметри були встановлені експериментально та на підставі теоретичних розробок. Дослідження процесу барботування азотом, який звичайно використовується для захисту речовин від окиснення киснем повітря, показали, що у випадку приготування розчину кальцію глюконату для ін'єкцій, барботування азотом також грає роль допоміжного перемішування на молекулярному рівні.

Температура підігріву води була оптимізована в інтервалі 50-65°C на підставі співвідношення мас порошку кальцію глюконату та води, роз-

чинності солі та виникнення процесу вспінювання розчину при температурі, яка вища за 65°C

Поступове підвищення температур послідовних стадій процесу та подовженість їх в часі дозволяє ретельно контролювати процеси маса обміну та кристалізації. Для усунення процесу кристалізації вводяться допоміжні етапи:

1- обробка активованим вугіллям, яка допомагає усунути можливі центри кристалізації,

2- додатковий нагрів до 95-98°C та фільтрування при 85-87°C, які перешкоджають утворенню центрів кристалізації.

39608

Тираж 50 екз.

Відкрите акціонерне товариство «Патент»
Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101
(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03
