

Рекомендована д.ф.н., професором О.І.Тихоновим

УДК 615. 217. 3: 615. 456

УДОСКОНАЛЕННЯ ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА КАЛЬЦІЮ ХЛОРИДУ, 10% РОЗЧИНУ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ

Л.Г.Алмакаєва, Л.Г.Науменок, Н.В.Бегунова, В.Г.Доля, М.С.Алмакаєв

Національний фармацевтичний університет

Проведено дослідження та ідентифікація осаду, який утворюється в ампулах з розчином кальцію хлориду 10% після стерилізації. Вивчено сумісність розчину з різними фільтруючими матеріалами. Відпрацьовані оптимальні технологічні прийоми отримання розчину для ін'єкцій, що відповідає вимогам МКЯ за всіма показниками.

Кальцію хлорид, 10% розчин для ін'єкцій застосовують при різних патологічних станах: при недостатній функції паращитоподібних залоз, посиленому виділенні кальцію з організму, при алергічних захворюваннях і алергічних ускладненнях, пов'язаних з прийомом ліків, для зменшення проникності судин, при геморагічному васкуліті, явищах променевої хвороби, при запальних і ексудативних процесах, при шкірних захворюваннях, при паренхіматозному гепатиті, токсичному ураженні печінки, нефриті. Застосовують також кальцію хлорид як кровоспинний засіб при легеневих, шлунково-кишкових, носових, маткових кровотечах, у хірургічній практиці для підсилення згортання крові, як противотруту при отруєнні солями магнію та ін. [4].

Ін'єкційні розчини кальцію хлориду випускаються за кордоном, у країнах СНД і на підприємствах України у вигляді 10% розчину в ампулах по 5 і 10 мл [3, 12].

При виробництві ін'єкційного розчину кальцію хлориду 10% в деяких випадках відзначається проблема, яка полягає у невідповідності отриманих серій готового продукту вимогам МКЯ за показником «прозорість» і яка є причиною бракування продукції. В ампулах з розчином спостерігалася поява суспензії або осаду невстановленої природи.

Мета цієї роботи полягала в ідентифікації осаду, що утворюється в ампулах кальцію хлориду 10% після стерилізації, усуненні причин його утворення та удосконаленні технології виробництва розчину кальцію хлориду 10% в ампулах по 5 і 10 мл.

Об'єкти та методи

Об'єктом дослідження були зразки кальцію хлориду, розчину для ін'єкцій 10% в ампулах по 5 та 10 мл.

Для досліджень використовувалася субстанція Кальцію хлорид ($\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) по ФС 42-0006-5675-04 виробництва ВАТ «Хімзавод ім. Л.Я.Карпова» (Росія). Серії препарату, напрацьовані з цієї субстанції, не відповідали МКЯ за показником «прозорість».

Вивчалися фізико-хімічні характеристики використовуваної субстанції, визначалися оптимальні технологічні параметри приготування розчину.

У ході НДР проводився якісний і кількісний контроль зразків препарату. В якості показників, що характеризують стабільність лікарського засобу, досліджували прозорість, кольоровість, механічні включення, рН розчину, вміст діючої речовини [2, 9, 15].

Результати та їх обговорення

Виходячи з хімічної природи препарату, технології його приготування і матеріалу первинного пакування можна припустити, що осад, який утворився, являє собою або силікат кальцію, або карбонат кальцію, або їх суміш.

Для проведення досліджень осад, що утворився в ампулах з препаратом, відокремлювали фільтруванням, промивали водою для ін'єкцій і висушували при кімнатній температурі. Виділили осад вагою 2,5 мг.

Наявність кремнію в осаді перевіряли якісною реакцією з молібденово-кислим реактивом [7, 8, 10]. Якісна реакція на кремній була негативною, що свідчить про відсутність кремнію в досліджуваному зразку, тобто силікату кальцію в осаді.

Залишок осаду (близько 1,4 мг) використовували для встановлення наявності карбонатів методом титрування суспензії осаду в 2 мл води. Титрування 0,1 М розчином кислоти хлористоводневої проводили у присутності 25 мкл розчину метилового червоного за допомогою поршневої мікробюретки. До початку переходу забарвлення від жовтого до оранжевого витрачено 102 мкл 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої, що відповідає близько 1 мг карбонату кальцію. При подальшому титруванні розчину після додавання ще 120 мкл 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої забарвлення змінилось на червоне, що відповідає, з урахуванням кількості вже відтитрованого карбонату, близько 0,25-0,30 мг гідрокарбонату кальцію [13, 16].

Беручи до уваги те, що забарвлення вихідної суміші після додавання розчину індикатора набуває жовтого кольору (має значення рН середовища більше 8,0), можна припустити, що осад являє собою суміш карбонату і гідрокарбонату кальцію у співвідношенні 10:3 [6].

Для вирішення проблеми утворення зависі в ампулах з розчином кальцію хлориду 10% запропоновано кілька технологічних прийомів, спрямованих на видалення карбонатів з розчину протягом всього технологічного процесу.

Таблиця 1

Вміст кальцію карбонату у воді очищеній та воді для ін'єкцій, що використовується при виробництві препарату

Використовувана вода	Вміст карбонатів у перерахунку на кальцій-іон в мг/мл
Вода для ін'єкцій	0,265
Вода для ін'єкцій після витримки при 100°C протягом 30 хв	0,224
Вода очищена	0,273

Був проведений аналіз води, використаної у виробництві розчину кальцію хлориду 10% в ампулах, на вміст карбонатів [6, 14, 16]. Результати досліджень представлені в табл. 1.

У результаті НДР були напрацьовані серії препарату з використанням води для ін'єкцій свіжоотриманої (серія 1) і води для ін'єкцій після витримки при температурі 100°C протягом 30 хв (серія 2). Показники якості напрацьованих серій розчину кальцію хлориду 10% для ін'єкцій представлені в табл. 2.

Серія препарату «Кальцію хлорид, розчин для ін'єкцій 10%», приготована на воді для ін'єкцій після витримки при температурі 100°C протягом 30 хв, відповідала за всіма показниками якості вимогам МКЯ.

У результаті НДР були досліджені фільтруючі матеріали, які використовуються у виробництві стерильних розчинів в ампулах, з метою вибору найбільш сумісних з досліджуваним розчином та здатних забезпечити необхідну очистку розчину для ін'єкцій від механічних часток.

Для встановлення взаємного впливу розчину кальцію хлориду 10% і фільтруючих матеріалів ми вивчали мембранні фільтри, виготовлені з капрону (типу «МІФІЛ», Білорусь), нейлону (типу «Ultipor N 66» фірми «Палл», Німеччина), поліефірсульфону (типу «PROPOR PES» фірми «Domnick Hunter», Англія). Вивчалися мембрани з розміром пор від 0,8 мкм (попередня фільтрація) до 0,45 і 0,2 мкм (остаточна фільтрація) [5, 7, 11].

При виборі фільтра враховувалися як характеристика матеріалу фільтра, так і властивості розчину (неорганічна сіль, рН розчину від 5,5 до 7,0).

Визначення придатності та ефективності фільтруючого матеріалу проводили наступним чином. Кожну мембрану поміщали в утримувач типу «Міллпор» (площа фільтруючої поверхні – 12,56 см²). Розчин кальцію хлориду 10% пропускали через фільтр під тиском стисненого повітря зі швидкістю 1 мл/хв. Збирали фракції фільтрованого розчину через 20, 30, 40 хв.

Після закінчення часу фільтрації досліджуваний розчин аналізували за такими показниками: прозорість, кольоровість, рН і кількісний вміст діючої речовини.

Фільтруючий матеріал вважався придатним, якщо показники 3-х паралельних випробувань збігалися з показниками контрольного розчину.

Результати досліджень представлені в табл. 3.

Отримані дані дозволили зробити висновок про сумісність розчину кальцію хлориду 10% з матеріалами фільтрів з поліефірсульфону (типу «PROPOR PES» фірми «Domnick Hunter», Англія), з капрону (типу «МІФІЛ», Білорусь), з нейлону (типу «Ultipor N 66» фірми «Pall», Німеччина). Крім того, робочий діапазон рН цих типів фільтрів відповідає рівню рН досліджуваного розчину, матеріал витримує термічну стерилізацію і добре сумісний з діючою речовиною.

Для вивчення ефективності фільтрації було проведено підрахунок часток у розчинах кальцію хлориду 10% для ін'єкцій після пропускання розчину через одну мембрану з розміром пор 0,2 мкм і через комплект мембран з розмірами пор 0,45 + 0,2 мкм. Кількість механічних часток в 1 мл розчину вивчалася за допомогою приладу світлоблокуючої дії «ІРМ-4М». У результаті досліджень було визначено, що при фільтрації розчину через одинарну мембрану з порогом затримання 0,2 мкм вміст часток з розміром близько 0,2 мкм в 1 мл розчину становить близько 280, а кількість частинок розміром від 0,5 мкм до 1 мкм зменшується до 0. Послідовне використання мембран з розміром пор 0,45 і 0,2 мкм знижує кількість часток розміром близько 0,2 мкм в 1 мл розчину до 35 штук.

Таблиця 2

Показники якості розчину кальцію хлориду 10% в ампулах після стерилізації

Показники якості	Регламентований норматив	Метод контролю	Серія 1	Серія 2
Прозорість	Розчин повинен бути прозорим	ДФУ, 2.2.1	Не відповідає*	Відповідає
рН	5,5-7,0	ДФУ, 2.2.3	6,20	6,25
Кольоровість	Розчин повинен бути безбарвним	ДФУ, 2.2.2	Відповідає	Відповідає
Кількісний вміст, г/мл	0,097-0,103	Титрометричний	0,099	0,099
Механічні включення	Відповідність вимогам КД 42У-001-93 ДФУ, 2.9.20, N	Згідно з КД 42У-001-93 ДФУ, 2.9.20, N	Не відповідає*	Відповідає

Примітка. * – у 30% ампул з розчином утворилася зависть.

Таблиця 3

Дослідження сумісності розчину кальцію хлориду 10% з фільтруючими матеріалами

Показники якості	Тривалість фільтрації, хв	Матеріал фільтра		
		капрон	нейлон	поліефірсульфон
рН (5,5-7,0)	0 (контрольний розчин)	6,11	6,11	6,11
	20	6,10	6,12	6,11
	30	6,12	6,09	6,11
	40	6,11	6,10	6,12
Прозорість (повинен бути прозорим)	0	відповідає	відповідає	відповідає
	20, 30, 40	відповідає	відповідає	відповідає
Кольоровість (повинен бути безбарвним)	0	відповідає	відповідає	відповідає
	20, 30, 40	відповідає	відповідає	відповідає
Механічні включення, в т.ч. частки фільтра, що відшарувались	0	відсутність	відсутність	відсутність
	20, 30, 40	відсутність	відсутність	відсутність
Кількісний вміст, г/мл: (0,097-0,103)	0	відповідає	відповідає	відповідає
	20, 30, 40	відповідає	відповідає	відповідає

Таблиця 4

Вплив газового захисту на показники якості розчину кальцію хлориду 10% при зберіганні

Тривалість зберігання	Прозорість (повинен бути прозорим)		Кольоровість (повинен бути безбарвним)		рН розчину (5,5-7,0)		Кількісний вміст, г/мл (0,097-0,103)	
	з азотом	без азоту	з азотом	без азоту	з азотом	без азоту	з азотом	без азоту
Вихідні дані	відпов.	відпов.	відпов.	відпов.	6,50	6,50	0,099	0,098
6 міс.	відпов.	не відпов.	відпов.	відпов.	6,52	6,55	0,097	0,098
9 міс.	відпов.	не відпов.	відпов.	відпов.	6,50	6,50	0,099	0,099
12 міс.	відпов.	не відпов.	відпов.	відпов.	6,55	6,60	0,098	0,099

На підставі отриманих даних можна стверджувати, що використання фільтруючих мембран у комбінації 0,45 +0,2 мкм не тільки забезпечує необхідну чистоту розчину і його стерильність, але і підвищує ефективність фільтрації. Крім того, збільшується також і швидкість фільтрації.

Для запобігання контакту розчину кальцію хлориду 10% з діоксидом вуглецю було застосовано метод газового захисту інертним газом азотом. Фільтрацію розчину проводили під тиском азоту, запаювання ампул з препаратом проводили з заміною повітряного середовища в ампулі на азот [1]. Результати досліджень представлені в табл. 4.

Препарат, приготований з використанням азоту для газового захисту розчину, відповідав вимогам МКЯ за всіма показниками протягом 12 місяців зберігання. Серії препарату, напрацьовані без використання азоту, не відповідали вимогам МКЯ за показником «прозорість» вже через 6 місяців зберігання. Тому при виробництві препарату рекомендовано використовувати метод газового захисту розчину азо-

том у процесі приготування лікарської форми. Фільтрацію препарату слід проводити під тиском азоту, а запаювання ампул з розчином кальцію хлориду проводити в струмі азоту [1].

ВИСНОВКИ

1. Проведено дослідження та ідентифікація осаду, який утворюється в ампулах з розчином кальцію хлориду 10% після стерилізації.

2. Для вирішення проблеми нестабільності розчину кальцію хлориду 10% в ампулах запропоновані технологічні прийоми, спрямовані на видалення карбонатів з розчину впродовж усього технологічного процесу.

3. Вивчено сумісність розчину кальцію хлориду 10% з різними фільтруючими матеріалами та визначено оптимальний порядок їх використання при фільтрації.

4. Запропоноване удосконалення технології виробництва підвищує стабільність ін'єкційного розчину в ампулах і дозволяє отримати препарат, що відповідає вимогам МКЯ за всіма показниками впродовж регламентованого терміну зберігання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гухман Л.М. // Хім.-фарм. журн. – 1990. – Т. 24, №4. – С. 65-66.
2. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х.: ООО PIPEГ, 2001. – 531 с.

3. *Компендиум 2003 – Лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. – К.: Морион, 2003. – 1388 с.*
4. *Машковский М.Д. Лекарственные средства. В 2-х т. – Т. 1. – Изд. 13-е, новое. – Х.: Торсинг, 1997. – 560 с.*
5. *Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. трудов. – Т. 2. – Х.: ИГ «ПИПЕГ», 2000. – 784 с.*
6. *Угай Я.А. Общая неорганическая химия. – М.: Высш. шк., 1997. – 527 с.*
7. *Borchert S.J., Maxwell R.J., Davison R.L. // J. Parent. Sci. Technol. – 1986. – Vol. 40, №6. – P. 265-276.*
8. *Darrell D. Ebbing, Steven D. Gammon. General Chemistry. – 9th ed. – Cengage Learning (USA), 2009. – 1030 p.*
9. *European Pharmacopoeia. – 6th ed. – Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, Council of Europe, 2008. – 3308 p.*
10. *Jain A.K., Jain S.K., Yadav A., Agrawal G.P. // Curr. Drug. Deliv. – 2006. – №3(4). – P. 367-372.*
11. *Lotteau P. // J. Parent. Sci. Technol. – 1990. – Vol. 44, №6. – P. 302-305.*
12. *Negwer M., Scharnow H.-G. Organic-chemical drugs and their synonyms. – 8th ed. – Vol. 1-6. – Wiley-VCH, Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2001. – 4680 p.*
13. *Skoog D.A., West D.M., Holler F.J. Fundamentals of Analytical Chemistry. – 5th ed. – New York: Saunders College Publishing, 1988. – 752 p.*
14. *Skougstad M., Fishman M., Friedman L. et al. Methods for determination of inorganic substances in water and fluvial sediments // Techniques of Water-Resources Investigations of the United States Geological Survey. – 1979. – Book 5, Chapter A1. – 626 p.*
15. *The United States Pharmacopoeia: 30 – NF25 [Электронный ресурс] / Rockville: The United States Pharmacopoeia Inc. – 2007. – 3503 p. – Режим доступа: <http://pharmacybooks.com/2009/03/united-states-pharmacopoeia-usp30-nf25.html>.*
16. *Vogel A.I. Titrimetric analysis. Textbook of quantitative chemical analysis. – 5th ed. – Longman group (UK), 1996. – P. 262-282.*

УДК 615. 217. 3: 615. 456

УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА
КАЛЬЦИЯ ХЛОРИДА, 10% РАСТВОРА ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

Л.Г.Алмакаева, Л.Г.Науменок, Н.В.Бегунова, В.Г.Доля, М.С.Алмакаев

Проведено исследование и идентификация осадка, который образуется в ампулах с раствором кальция хлорида 10% после стерилизации. Изучена совместимость раствора с различными фильтрующими материалами. Отработаны оптимальные технологические приемы получения раствора для инъекций, соответствующего требованиям МКК по всем показателям.

UDC 615. 217. 3: 615. 456

IMPROVEMENT OF MANUFACTURING TECHNOLOGY FOR
10 % SOLUTION OF CALCIUM CHLORIDE FOR INJECTIONS

L.G.Almakayeva, L.G.Naumenok, N.V.Begunova, V.G.Dolya, M.S.Almakayev

The study and identification of a precipitate that forms in ampoules with 10 % solution of calcium chloride after sterilization have been carried out. Compatibility of the solution with different filter materials has been studied. The optimum processing parameters for obtaining of the solution for injections that meet the requirements of the quality control methods by all qualitative indexes have been developed.