

Дослідження з удосконалення технології виготовлення розчину

«Кеторолак» для ін'єкцій

Сайко І.В., Шарін М.П.

Кафедра технологій фармацевтичних препаратів Національного фармацевтичного
університету м. Харків, Україна
foxards97@gmail.com

Протягом усього життя людина часто зустрічається з болем. Причин для виникнення болю досить багато, так як переважна більшість недуг супроводжуються гострим або хронічним болем. До появи гострого больового синдрому найчастіше призводять травми і різні захворювання: інфаркти міокарду, онкологічні пухлини, складні переломи або ампутація кінцівок, хірургічні втручання тощо. Для лікування виражених больових синдромів необхідні препарати, що володіють потужним і швидким анагетичним та протизапальним ефектом, при мінімальному ризику небажаних явищ. До таких препаратів, безсумнівно, можна віднести розчин «Кеторолак» для ін'єкцій, який є об'єктом науково-дослідних робіт.

Основною метою дослідження є удосконалення технології виробництва розчину для ін'єкцій «Кеторолак», який виготовляють на фармацевтичних підприємствах країни. Під час промислового виготовлення окремих серій препарату, було встановлено відхилення в приготованому розчині за показником кольоровості, а також поява бурого осаду на фільтрі після проведення фільтрації розчину. Також було відзначено, що поява перерахованих відхилень залежить від виробника субстанції діючої речовини. Саме ці обставини привели до необхідності детального вивчення причин відхилень в ході технологічного процесу виробництва розчину «Кеторолак».

Для вирішення перерахованих вище проблем були приготовані модельні розчини, в яких вивчали причини зміни кольоровості і склад утвореного осаду. Наявність осаду, а також невідповідність показника кольоровості в модельних

розчинах призвело до детального аналізу процесу отримання субстанції кеторолаку трометаміну, що наведений на рисунку 1.

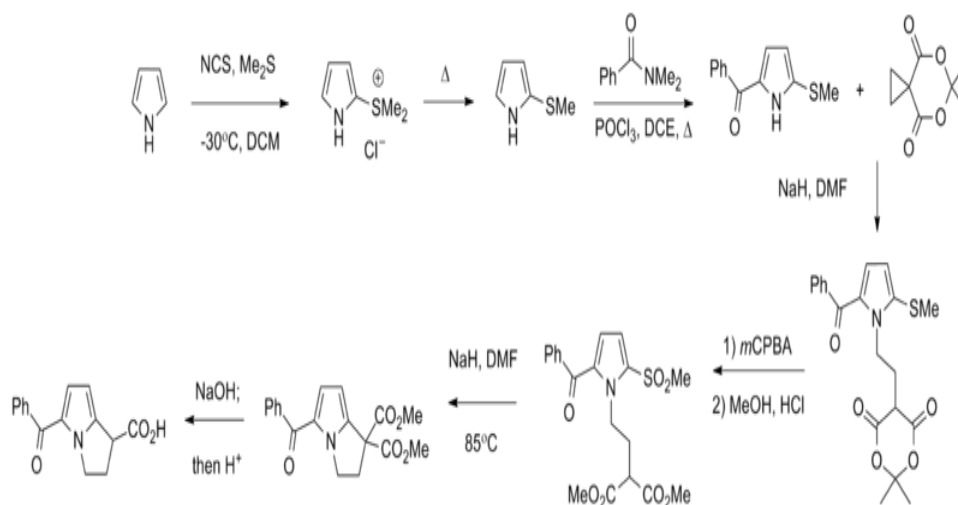


Рис. 1. Синтез субстанції кеторолаку

Залишкова кількість реагентів і речовин, які використовуються в процесі синтезу цього АФІ, разом із субстанцією потрапляють в розчин, де при певному показнику рН середовища здатні утворювати осад, який являє собою суміш не менше чотирьох різних сполук. Томі було запропоновано при вхідному контролі проводити додатковий аналіз АФІ на допустиму кількість супутніх домішок. В ході експерименту було встановлено, що при $\text{pH} \geq 7,26$ в розчині осад не утворюється. Ця обставина зумовила підібрати послідовність завантаження компонентів складу відповідно до змін показника кислотності під час приготування розчину. Встановлено, що завантаження натрію метабісульфіту, який виконує в препараті роль антиоксиданту, після встановлення заданого значення рН розчину, призводило до зниження кислотності розчину до регламентних значень без утворення осаду і змін кольоровості. Решта допоміжні речовини завантажували відповідно до технологічного регламенту.

Подальші випробування показали, що пропонована послідовність завантаження компонентів в розчин кеторолаку трометаміну, дозволяє перевести супутні домішки в розчинні солі і усунути невідповідності показника кольоровості розчину. Випробування стабільності дослідно-промислових серій препарату підтвердили доцільність проведених досліджень.