ВАЛИДАЦИЯ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ. 2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ ДЛЯ ВАЛИДАЦИИ ОПЕРАЦИИ ПРИГОТОВЛЕНИЯ РАСТВОРА

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

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

В результате валидации технологического процесса должно быть подтверждено, что в ходе определенного конкретного техпроцесса с использованием заданного сырья, материалов, оборудования и персонала получается продукт, соответствующий специфицированным требованиям качества. Для успешного проведения валидационных работ необходимо установить конкретные характеристики, параметры и их диапазоны, при соблюдении которых технологический процесс является стабильным и воспроизводимым. Логика очень проста – если при таких условиях мы получаем качественный продукт, значит, гарантированно мы будем достигать качества внутри заданных диапазонов. Валидация проводится с учетом «наихудшего случая», дифференцированно для каждого продукта и размера серии.

Одной из важнейших составляющих валидации техпроцесса является валидация *операции приготовления* раствора**.** Нами определены критические параметры и характеристики для операции приготовления раствора парентерального лекарственного препарата (ЛП) на основе солей глутаминовой кислоты (ГК) с неорганическими и органическими катионами.

При этом нами определены критические характеристики действующих веществ (ДВ) - глутаминатов калия, магния и аргинина, а также исходного сырья - ГК, аргинина (А), калия гидроокиси и магния окиси. Для этого исследованы свойства ГК и ее солей: растворимость в воде, величины рК, механизмы диссоциации в зависимости от рН среды. Определены возможные пути деструкции ГК и А под влиянием кислотности или щелочности, температуры, действия окислителей. Определена область рН для создания раствора глутаминатов. Для этого проанализирована кривая титрования ГК, рассчитаны степени диссоциации карбоксильных групп при различных рН, и на этой основе определен оптимальный диапазон рН для образования моносолей ГК с учетом того, что при более высоких или низких значениях рН в растворе будут присутствовать ионные формы ГК, не способные образовывать нужные ДВ. Повышение рН может приводить и к образованию в растворе почти нерастворимых побочных соединений магния. Далее, изучен механизм поведения ДВ в водных растворах, рассчитаны константы гидролиза, концентрации неионизированной малорастворимой формы ГК, образующейся при гидролизе солей при различных значениях рН среды. Таким образом, теоретически обоснован и затем в результате эксперимента подтвержден оптимальный интервал рН раствора ДВ, а также определены критические значения рН. В ходе исследований влияния температуры установлено, что получение индивидуальных солей протекает оптимально при таких режимах: 40-70 ^{o}C в течение 5-15 мин; 90-100 ^{o}C в течение 10-15 мин; 70-80 ^{o}C в течение 10-15 мин. Установлено, что эти параметры также являются критическими, так как отклонение от установленных диапазонов приводит либо к быстрому разогреву и вскипанию реакционной смеси, либо к неполному растворению одного из реагентов, либо реакция проходит слишком медленно и не полностью. Было учтено, что проведение реакций солеобразования одновременно может повлечь за собой образование малорастворимого побочного продукта. Поэтому порядок введения компонентов является также критическим параметром. Критерии приемлемости контролируемых параметров были определены на основании требований GMP, НТД на производство парентеральных ЛП, АНД на готовую продукцию и практических результатов, полученных при разработке, оценке и оптимизации технологии.

На этой основе составлен план валидации *операции приготовления*, который будет применен при валидации технологического процесса производства ЛП на основе солей ГК.