

ВИЗНАЧЕННЯ КРИТИЧНИХ ЕТАПІВ СИНТЕЗУ СОЛЕЙ НАФАЗОЛІНУ ТА ВАЛІДАЦІЯ ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ

Соломінчук Т.М.^{1,2}, Рудюк В.В.¹, Георгіянич В.А.².

¹АТ «Фармак», м. Київ, Україна

²Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Визначення критичних параметрів процесу під час виробництва активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) має великий вплив на якість кінцевого продукту. Варіабельність певного параметру процесу може впливати на критичний показник якості, і як наслідок необхідно проводити його контроль та моніторинг для забезпечення необхідної якості отриманої в результаті цього процесу продукції. Критичні стадії виробничого процесу під час синтезу АФІ й істотні зміни процесу повинні пройти валідацію. Оскільки нами було проведено модифікацію традиційної технології синтезу нафазоліну нітрату та розроблено технологію синтезу нафазоліну гідрохлориду, то важливим є надати документальні докази того, що процес виробництва солей нафазоліну призводить до результатів, що відповідають заздалегідь встановленим критеріям прийнятності.

Мета дослідження. Визначення критичних параметрів процесу синтезу солей нафазоліну та валідація технологічного процесу синтезу субстанцій.

Матеріали та методи. Виробництво субстанції нафазоліну нітрат АТ «Фармак» здійснюється відповідно до технологічного регламенту, а нафазоліну гідрохлорид відповідно до протоколу напрацювання дослідно-промислової серії. Контроль якості проміжних продуктів синтезу та готових субстанцій здійснюється відповідно до затверджених внутрішніх специфікацій АТ «Фармак». Специфікація на цільові продукти відповідає вимогам монографій Європейської Фармакопеї: *Ph. Eur. 01/2008:0147 «Naphazoline nitrate»* і *Ph. Eur. 01/2009:0730 «Naphazoline hydrochloride»*.

Результати та їх обговорення. В ході проведення робіт під час синтезу солей нафазоліну нітрату і гідрохлориду було визначено критичні параметри процесу на основі якісного та кількісного аналізу ризиків.

Виділено наступні критичні стадії і контрольні параметри для солей нафазоліну:

- на стадії отримання етилендіаміну моногідрохлориду: профіль реакції: температура реакційної суміші – час витримки;
- на стадії конденсації α -нафтилоцтової кислоти з моногідрохлоридом етилендіаміну: профіль реакції: температура реакційної суміші – час витримки; об'єм відігнаної реакційної води та 1,2,4-трихлорбензолу;
- на стадії кристалізації нафазоліну гідрохлориду з ізопропілового спирту: профіль реакції: температура реакційної суміші – час витримки;
- на стадії кристалізації нафазоліну гідрохлориду з води: профіль реакції: температура реакційної суміші – час витримки;
- на стадії одержання основи нафазоліну: профіль реакції: температура реакційної суміші – час витримки;

- на стадії одержання нафазоліну нітрату технічного: температура реакційної суміші, рН реакційної суміші, профіль процесу: температура реакційної суміші – час витримки;

- на стадії одержання нафазоліну нітрату: профіль процесу: температура реакційної суміші – час витримки, профіль сушки АФІ: температура – час.

Контроль якості проміжних продуктів проводився для нафазоліну гідрохлориду технічного (привіну) і технічного нафтизину. Контролювали наступні показники якості: опис, втрата в масі при висушуванні та мікробіологічна чистота. Отримані результати знаходилися в межах критеріїв прийнятності відповідно до вимог внутрішній специфікації.

Для нафазоліну гідрохлориду критичними параметрами є всі стадії до кристалізації нафазоліну гідрохлориду з води, оскільки подальші процеси характерні тільки для нафазоліну нітрату. Оскільки привін є проміжним продуктом синтезу нафазоліну нітрату, а нафазолін гідрохлорид фармакопейної якості одержують шляхом подальшої кристалізації привіну, то було проведено аналіз ризиків по результатам якого було прийнято рішення проводити контроль якості під час валідації процесу одержання нафазоліну гідрохлориду тільки для фінальної АФІ.

Результати контролю для фінальних солей нафазоліну знаходились в межах критеріїв прийнятності для всіх показників якості згідно затверджених внутрішніх специфікацій. Для нафазоліну нітрату додатково контролювали наступні показники: залишкові кількості органічних розчинників (2-пропанол) та вміст домішок 1,2,4-трихлорбензолу та етаноламіну. Одержані результати контролю даних показників в трьох валідаційних серіях АФІ показали відсутність їх на межі виявлення. Контроль показника «супровідні домішки» показав відсутність нафазоліну домішки А на межі виявлення для обох солей нафазоліну. Вміст будь-якої домішки також становив нижче межі виявлення. Кількісне визначення нафазоліну нітрату знаходилося в межах 99,8% – 99,9% а нафазоліну гідрохлориду 100,0% – 100,9%. Значення рН для нафазоліну нітрату становило 5,4 – 6,4 а втрата в масі при висушуванні нижче 0,3%. Для нафазоліну гідрохлориду втрата в масі при висушуванні становила 0,07% – 0,22%.

Згідно одержаних результатів видно, що всі показники якості знаходяться в межах критеріїв прийнятності. Важливим є відсутність домішок в субстанціях на межі виявлення. Це означає, що контроль критичних параметрів забезпечує повне очищення від можливих домішок які можуть утворюватися під синтезу та переноситися в кінцеві продукти.

Висновки. Під час виробництва нафазоліну нітрат і нафазоліну гідрохлорид було продемонстровано і підтверджено, що: параметри технологічного процесу забезпечують однорідність розподілу активної речовини в субстанціях; технологічне обладнання забезпечує відтворюваність параметрів технологічного процесу в установленому діапазоні, і це призводить до очікуваного рівня якості проміжних і готових продуктів; кваліфікація виробничого персоналу і дотримання ним приписаних параметрів забезпечують відтворюваність і стандартність показників якості субстанцій відповідно до нормативної документації.