СТАНДАРТИЗАЦИЯ НАСТОЙКИ ФЛОРАЗИД

Определены параметры стандартизации и разработаны методики контроля качества настойки Флоразид. Определены органолептические, физико-химические показатели, выбраны реакции идентификации и определено количественное содержание гидроксикоричных кислот и суммы окисляемых полифенолов.

Ключевые слова: настойка Флоразид, параметры стандартизации.

STANDARTIZATION OF FLORAZID TINCTURE

The parameters of standartization, quality control procedures, organoleptic, physical and chemical parameters of tincture Florazid were determined. Reactions of identification were selected. Hydroxycinnamic acids and oxidized polyphenols were determined.

Key words: tincture Florazid, the parameters of standartization.

Сведения об авторах: ***В.С. Кисличенко*** – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой химии природных соединений Национального фармацевтического университета. Телефон**: (0572) 67-93-63;** e-mail: **cncvs@mail.ru**

И.С. Бурлака – ассистент кафедры биологии Национального фармацевтического университета

КОНЦЕПЦИЯ QUALITY BY DESIGN В ПРОИЗВОДСТВЕ АКТИВНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ИНГРЕДИЕНТОВ. 1. АНАЛИЗ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА КАЧЕСТВО ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ ПРОИЗВОДСТВА (СИНТЕЗА) СУБСТАНЦИИ АМИЗОНА

В.А.Георгиянц, В.Н. Кушнирук, Н.Ю. Бевз, П.А. Безуглый
Национальный фармацевтический университет
61002, Украина, г.Харьков, ул.Пушкинская, 53, vgeor@ukr.net

Современная фармацевтическая наука направлена на всеобъемлющее введение принципов управления качеством в производство.

Амизон – отечественный противовирусный препарат, разработка Института фармакологии и токсикологии АМН Украины [1-3] – зарекомендовал себя как эффективное противовирусное средство. Синтез его в других странах не осуществляется, поэтому для обеспечения выпуска эффективных лекарственных препаратов на основе амизона фармацевтическому предприятию «Фармак» необходимо было наладить выпуск фармацевтической субстанции. Требования к выпуску субстанций в современной отрасли также жестки, как и к выпуску лекарственных препаратов. Использование концепции ***Quality by design*** позволяет на этапе проектирования заложить основы обеспечения качества субстанции амизон. Именно знание научных основ синтеза фармацевтических субстанций и понимание происходящих процессов лежит в основе этой концепции [4-6].

Ранее нами разработана усовершенствованная методика синтеза амизона в лабораторных условиях. Эта методика позволяет избежать выделения полупродукта и таким образом увеличить выход амизона в пересчете на исходные вещества.

При переносе оптимизированной методики в промышленное производство необходимо гарантировать качество конечного продукта, для чего должны быть проведены определенные предварительные исследования и процессы.

Задачей наших исследований стало использование основных современных требований для промышленного синтеза субстанции амизон и планирование экспериментальных исследований. Важнейшими и основными критериями при разработке/выборе технологии синтеза фармацевтических субстанций в условиях предприятия являются:

Высокое качество продукта;
Высокий выход продукта
Робастность (воспроизводимость)
Безопасность
Низкое влияние на окружающую среду;
Экономическая целесообразость

Для предотвращения рисков, связанных с качеством конечного продукта, и как следствие – с безопасностью и эффективностью, необходимо выделить и конкретизировать перечисленные выше критерии и провести соответствующие экпериментальные исследования, позводяющие стандартизовать процесс синтеза амизона в промышленных условиях.

Высокое качество продукта предусматривает получение в результате синтеза химического вещества – амизона, соответствующего по показателям качества действующей спецификации и требованиям Государственной фармакопеи Украины.

Для обеспечения качества при производстве субстанции амизона в промышленных условиях необходимо изучить и учесть такие этапы:

1. Выбор и формулирование требований к качеству исходных веществ: количественное содержание, наличие опасных примесей, кристаллическая структура. В соответствии с этим осуществляется и выбор поставщиков. Исходными веществами в синтезе амизона являются изоникотиновая кислота, бензиламин, йодистый метил, полярные растворители (этиловый и изопропиловый спирт). Перечисленные реактивы являются общедоступными и предлагаются многими химическими концернами. В зависимости от источников их получения эти реактивы могут содержать примеси, способствующие образованию полупродуктов реакции, поэтому требуют экспериментального подтверждения важности выбора производителя/поставщика исходных реактивов.

2. Фармацевтическая разработка (Дизайн и разработка методики синтеза в лабораторных и промышленных условиях) – достижение необходимых для оказания нужного фармакологического эффекта и производства лекарственных форм физико-химических и химических свойств (полиморфизм, растворимость, пути синтеза, прогнозирование оптимальных времени и температурного режима реакции, выбор растворителей, наличие и квалификация примесей, размер частиц и т.д.), доказательство структуры и относительной чистоты (УФ-, ИК-, ЯМР-спектроскопия, хроматография) полупродуктов и конечных продуктов [7-9].

При планировании исследований, связанных с фармацевтической разработкой, наиболее важным является масштабирование разработанной ранее лабораторной методикой, позволяющей синтезировать амизон без предварительного выделения полупродукта реакции, что снижает потери (увеличивает выход конечного продукта). Дополнительного изучения при масштабировании синтеза в промышленных условиях для дальнейшего выделения контрольных точек требует установление соотношения исходных веществ и растворителей, временного и температурного режимов каждой стадии – амидирования и солеобразования, позволяющих достичь максимального качества; выбор растворителей, обладающего наименьшей токсичностью и обеспечивающего наибольшую эффективность синтеза, выделения и очистки.

3. Квалификация оборудования с целью оптимизации процесса синтеза и возможности проведения необходимых процессов – синтеза, выделения и очистки. Материал, из которого изготовлено оборудование, не должен взаимодействовать с достаточно реакционноспособными реактивами – бензиламином и йодистым метилом, используемыми в синтезе, а также быть стойким к действию растворителей. Конструкция оборудования должна обеспечивать необходимую герметичность, не допускать выброс реактивов в воздух рабочей зоны. Термонагреватели должны быть снабжены соответствующими регуляторами, чтобы не допускать перегрева реакционной среды. Большое значение для синтеза амизона, как и для других синтетических субстанций, имеет соответствие загрузки исходных веществ и объема реакторов, особенно при переходе от одной стадии к другой. Задачей экспериментальных исследований является оптимизация загрузки для имеющегося в наличии оборудования.

4. Обеспечение стабильного качества в процессе производства (Валидация технологического процесса) – обеспечение времени и температурного режима реакции, количества растворителей. Технологический процесс (собственно синтез, выделение вещества, его очистка и сушка) должен предусматривать и по возможности предотвращать попадание посторонних и сопутствующих примесей из исходных веществ и оборудования, способствовать как можно более полному удалению полупродуктов и побочных продуктов синтеза, а также остаточных количеств растворителей. Отмывка оборудования. Главная задача – стандартизация процесса с целью получения субстанции стабильного качества. По данному пункту эти подходы полностью перекликаются с критерием ***робастности (воспроизводимости).***

5. Выделение контрольных точек, стандартизация, разработка методик контроля качества. Амизон должен соответствовать требованиям, предъявляемым к качеству фармацевтических субстанций. Необходимо выделение показателей, параметров, которые характеризуют качество полученной субстанции и косвенным образом гарантируют ее

безопасность и проведение экспериментальных исследований по стандартизации основных показателей качества субстанции при синтезе разработанном методом: описание субстанции и ее основных свойств – растворимость, температура плавления, кислотность, щелочность и т.д.; определение пределов содержания примесей и их идентификация; разработка методик идентификации и количественного определения.

6. Упаковка, транспортировка, хранение. Выбранная упаковка должна снижать или предотвращать риски, связанные с попаданием посторонних примесей или образованием сопутствующих примесей – продуктов разложения субстанции.

Обеспечение ***высокого выхода продукта*** является задачей не только экономической, но также напрямую связано с безопасностью и качеством синтезированной субстанции. Невысокий выход целевого продукта (также как и увеличение количества стадий синтеза) увеличивает риск загрязнения субстанции непрореагировавшими веществами, побочными или промежуточными продуктами синтеза. Для обеспечения высокого выхода одним из ключевых является выбор растворителя, который должен обеспечить полноту протекания реакции, эффективную отмывку от примесей в процессе очистки (кристаллизации) и полноту осаждения при выделении вещества.

При планировании производства синтетических субстанций большое значение имеют его ***безопасность*** для персонала и ***окружающей среды***. Для снижения рисков опасности необходимо выбирать такие исходные вещества, растворители и процессы, которые не связаны с рисками высокой токсичности, пожаро- и взрывоопасности, выбросы которых в атмосферу при возникновении внештатных ситуаций не создадут техногенных рисков. На этом этапе важно подбирать и обучать персонал, который задействован в производстве. Кроме того, необходимо разработать методики обнаружения потенциально опасных веществ в воздухе рабочей зоны и предложить систему утилизации отходов.

Немаловажным для предприятия является и ***экономическая целесообразность*** выпуска синтетической субстанции. Для относительно небольших количеств, неспособных обеспечить загрузку оборудования и занятость персонала часто более целесообразно покупать субстанцию у других производителей. Амизон является разработкой отечественных ученых [1], и на современном этапе производство его субстанции надлежащего фармацевтического качества за рубежом не происходит.

Таким образом спланированы экспериментальные исследования, необходимые для обеспечения качества при промышленном производстве субстанции амизон: анализ рынка химических реактивов; квалификация оборудования, масштабирование лабораторной методики синтеза в промышленных условиях, в том числе обоснование выбора растворителей; разработка методик контроля качества; выделение критических точек и валидация технологиеского процесса.

ВЫВОДЫ

1. Рассмотрено планирование синтеза субстанции амизон в промышленных условиях с использованием концепции ***Quality by design*** и надлежащей практике для активных фармацевтических субстанций.

2. Выделены факторы, которые влияют на качество при промышленном выпуске субстанции амизон.

3. Спланированы экспериментальные исследования, необходимые для обеспечения качества при промышленном выпуске амизона.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сучасний нестероїдний протизапальний препарат та індуктор інтерферону амізон: перспективи застосування / Т.А. Бухтиарова, В.П. Даниленко, В.С. Хоменко [и др] // Український медичний альманах, 2003. –№1(33). –С.72-74.
2. Фролов А.Ф. Амизон: опыт клинического применения нового украинского препарата / А.Ф. Фролов, В.М. Фролов, И.В. Лоскутова // Український медичний альманах, 2000. –№1(15). –С.78-80.
3. Фролов А.Ф. Клинические аспекты применения амизона / А.Ф. Фролов [и др.] // Український медичний альманах, 2004. –№1(39). –С.69-74.
4. Patel H. A Comprehensive Review on Quality by Design (QbD) in Pharmaceuticals / H. Patel, S. Parmar, B. Patel // Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res, 2013. –Vol.21. -№37. -P.223-236.
5. Gawade A. Pharmaceutical Quality by Design: A New Approach in Product Development / A. Gawade, S. Chemate, A. Kuchekar // Res. Rev.: J. Pharm. Pharm. Sci, 2013. –Vol 2. -№3. –P.5-12.
6. Trived B. Quality by design (qbd) in pharmaceuticals / B. Trived // Int. J. Pharm. Pharm. Sci, 2012. –Vol.4. -№1. –P.17-29.

7. Laboratory Techniques of Purification and Isolation, Shailesh / P. Zala, P.K. Patel, K.S. Patel [et al.] // Int. J. Drug Dev. Res, 2012. –Vol.4. -№2. –P.41-55.
8. Impurity profile: Significance in Active Pharmaceutical Ingredient Sanjay / B. Bari, B.R. Kadam, Y.S. Jaiswal [et al] // Eurasian J. Anal. Chem, 2007. –Vol.2. -№1. –P.32-53.
9. Guidance for Industry Q11 Development and Manufacture of Drug Substances ICH 2012. [Электронный ресурс]. http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm

КОНЦЕПЦИЯ QUALITY BY DESIGN В ПРОИЗВОДСТВЕ АКТИВНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ИНГРЕДИЕНТОВ. 1. **АНАЛИЗ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА КАЧЕСТВО ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ ПРОИЗВОДСТВА (СИНТЕЗА) СУБСТАНЦИИ АМИЗОНА**

Рассмотрено планирование синтеза субстанции амизон в промышленных условиях с использованием концепции **Quality by design** и надлежащей практике для активных фармацевтических субстанций. Выделены факторы, которые влияют на качество при промышленном выпуске субстанции амизон. Спланированы экспериментальные исследования, необходимые для обеспечения качества при промышленном выпуске амизона.

Ключевые слова: амизон, управление качеством, концепции Quality by design, активные фармацевтические субстанции, производство.

CONCEPT OF QUALITY BY DESIGN IN THE MANUFACTURING OF ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS. 1. ANALYSIS OF FACTORS AFFECTING THE QUALITY IN PRODUCTION PLANNING (SYNTHESIS) OF AMIZON SUBSTANCE

Design of synthesis amizon substance in an industrial environment using the concept of Quality by design and good practice for active pharmaceutical ingredients is considered. The factors that affect the quality of the industrial production of substances amizon are noted. Experimental studies necessary for quality assurance in industrial manufacturing of amizone are designed.

Key words: amizon, manufacture synthesis, quality parameters, Quality by design conception.

Сведения об авторах*: **В.А. Георгиянц*** - доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой фармацевтической химии Национального фармацевтического университета
В.Н. Кушнирук - аспирант кафедры фармацевтической химии Национального фармацевтического университета
Н.Ю. Бевз - кандидат фармацевтических наук, доцент, доцент кафедры фармацевтической химии Национального фармацевтического университет
П.А. Безуглый - доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармацевтической химии Национального фармацевтического университета

ИССЛЕДОВАНИЕ КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА ЛЕТУЧИХ ФРАКЦИЙ ТРАВЫ ПАСТУШЬЕЙ СУМКИ И ПОЧЕК СМОРОДИНЫ ЧЕРНОЙ

Н.А. Сущук, Ю.С. Колесник, В.С. Кисличенко, В.Ю. Кузнецова
Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

Известно, что газовая масс-спектрометрия – современный метод исследования летучих компонентов лекарственного растительного сырья, растительных экстрактов, настоек и т.д. С помощью данного метода ранее в исследуемых объектах были идентифицированы органические и жирные кислоты, флавоноиды. Анализ литературных данных показал, что биологически активные вещества травы пастушьей сумки обыкновенной и почек смородины черной изучены недостаточно [1,3].

Целью настоящей работы было изучение качественного состава и количественного содержания летучих компонентов травы пастушьей сумки и почек смородины черной методом газовой масс-спектрометрии (ГХ-МС).

Объектом исследования были трава пастушьей сумки обыкновенной, собранной в фазу цветения и почки смородины черной, собранные в период бутонизации. Сырье было заготовлено в Харьковской области в 2012 году.

Материалы и методы. Компонентный состав летучей фракции определяли методом ГХ-МС на хроматографе Agilent Technologies 6890 с масс-спектрометрическим детектором 5973 по следующей методике [2,4,5].

0,5 г сырья помещали в виалу на 20 мл, добавляли внутренний стандарт. В качестве внутреннего стандарта использовали тридекан из расчета 50 мкг на навеску, с последующим расчетом концентрации внутреннего стандарта. К пробе добавляли 10 мл воды очищенной и отгоняли летучие компоненты с водяным паром в течение 2 часов с использованием обратного холодильника с воздушным охлаждением.

В процессе отгонки летучие компоненты адсорбировались на внутренней поверхности обратного холодильника. Адсорбированные вещества после охлаждения