

## КРИТИЧЕСКИЕ ТОЧКИ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА НА СТАДИИ «ПРИГОТОВЛЕНИЕ РАСТВОРА»

*Алмакаева Л.Г., Науменок Л.Г., Бегунова Н.В., Доля В.Г., Алмакаев М.С., Болдова О.Г.\**

**Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина**

**\*ОАО "Борисовский завод медпрепаратов", г. Борисов, Республика Беларусь**

Производство лекарственного препарата состоит из нескольких последовательных стадий. В ходе разработки необходимо однозначно определить, какие стадии (операции), какие соответствующие им контрольные точки являются критическими, чтобы иметь возможность в текущем времени проводить мониторинг осуществляемого процесса, что, по сути, является четкой гарантией получения полупродукта и продукта соответствующего качества.

В процесс производства закладывают сырье определенного качества и соблюдают определенные параметры технологии процесса, при этом принципиальным является поддержание параметров в таких интервалах, при которых гарантированно получают полупродукт и продукт, соответствующий по качеству утвержденной спецификации. В качестве активных веществ для оригинального комбинированного препарата были выбраны 3-(2,2,2-триметилгидразиний)-пропионата дигидрат (Милдроната дигидрат) производства фирмы «Chemrio International Limited», Китай и (S)-2-амино-5-гуанидинопентановой кислоты гидрохлорид (L-аргинина гидрохлорид) производства фирмы «Aminolads», Бельгия. Целью исследования явился системный анализ критических точек и рекомендации по мониторингу в производстве. Одной из критических точек на стадии «Приготовление раствора» является технологический контроль (Кт) правильности взвешивания. Массу навесок милдроната дигидрата и аргинина гидрохлорида рассчитывают в соответствии с выбранной рецептурой и данными сертификатов. Следует учитывать, что входящая в состав препарата субстанция милдроната дигидрата имеет определенное количественное содержание основного вещества, а также контролируется по показателю "Вода", в который входит кристаллизационная и адсорбированная влага. Поэтому необходимо правильно рассчитать количество этой субстанции для приготовления раствора. Расчет ее технической массы следует проводить по формуле А:

$$X_2 = \frac{V \times X_1 \times 100}{a \times (100 - (b - 19,76))}, \quad (A) \qquad X_2 = \frac{V \times X_1 \times 100}{a \times (100 - b)}, \quad (B)$$

В формуле А:  $X_2$  - масса навески, г;  $V$  - объем загрузки, мл;  $X_1$  - концентрация вещества в 100% исчислении, г/100 мл;  $a$  - содержание вещества в субстанции, %;  $b$  - вода по сертификату, %; 19,76 - содержание кристаллизационной воды, %.

В зависимости от указанного в сертификате процентного содержания основного вещества и влаги в субстанции аргинина гидрохлорида проводят расчет ее необходимого количества в технической массе для загрузки по формуле В, в которой:  $X_2$  - масса навески, г;  $V$  - объем загрузки, мл;  $X_1$  - концентрация вещества в 100% исчислении, г/100 мл;  $a$  - содержание вещества в субстанции, %;  $b$  - влага, %. На стадии «Приготовление раствора» также необходимо выделить контрольные точки (Кт) для контроля температурного и временного режимов приготовления раствора. Также проводят химический контроль ( $K_x$ ) приготовленного раствора милдроната с аргинина гидрохлоридом по следующим показателям: внешний вид раствора (прозрачная бесцветная или слегка желтоватая жидкость); pH раствора (5,5 - 7,0); количественное содержание, мг/мл: милдроната дигидрата ( $C_6H_{14}N_2O_2 \cdot 2H_2O$ ) - от 95,0 до 105,0, аргинина гидрохлорида ( $C_6H_{15}ClN_4O_2$ ) - от 190,0 до 210,0. На следующую операцию раствор милдроната с аргинина гидрохлоридом передают только после получения положительных результатов анализа. По результатам научных исследований предложена методика мониторинга параметров процесса на всех стадиях производства лекарственного препарата.