

**КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ И
ОДНОРОДНОСТЬ ДОЗИРОВАННЫХ
ЕДИНИЦ: ЭФФЕКТЫ
НЕОДНОРОДНОСТИ
И ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА**

**ГП «Украинский научный фармакопейный
центр качества
лекарственных средств», Украина, г. Харьков**

**Д.А. Леонтьев
Начальник отдела Валидации и СО
Зам. директора по научной работе, д. фарм.
наук**

**Тел.: р. +38(057)-719-06-01;
м. +38(067)954-91-74; +38(050)402-17-51
leontievd@yahoo.com**

**Доклад на семинаре подведения итогов 14-
го раунда Программы профессионального
тестирования лабораторий контроля
качества лекарственных средств**

г. Киев, 15 мая 2018 г

Оценка качества ЛС включает в себя оценку двух противоположно направленных аспектов:

- оценка свойств всей серии как единого целого (оценка некоего «среднего» для всей серии параметра);
- оценка варьирования между дозами, которые получит пациент. Это касается в первую очередь дозированных ЛС (особенно твердых дозированных ЛС), но также и любых многодозовых препаратов. Далее в докладе данный аспект рассматривается только для твердых дозированных ЛС (ТДЛС).

Поскольку мы не можем контролировать неоднородность прямым методом для всей серии (т.к. традиционно используется «разрушающий» контроль), мы делаем выводы о свойстве всей серии на основании наблюдения за результатами, полученными из выборки. Корректность и надежность сделанных выводов обеспечивает применение метрологии. Данный доклад посвящен вопросам применения метрологии для обеспечения качества ТДЛС, обусловленных их неоднородностью.

Для обеспечения надежной оценки данных аспектов качества ЛС необходимо обеспечить корректность для:

- **стратегии усреднения при оценке «среднего для серии» свойства:** например, из какого числа единиц ТДЛС может быть приготовлена средняя проба для количественного определения (КО), что бы результат отражал свойство всей серии;
- **стратегии обеспечения представительности выборки при изучения варьирования между дозами:** сколько индивидуальных единиц необходимо проанализировать, чтобы варьирование отражал свойство всей серии.
- кроме этого, имеются также аспекты обеспечения качества результатов анализа, связанные с **однородностью СО** и с **однородностью АФИ** (когда анализируется АФИ). В данном докладе данные аспекты не рассматриваются в силу ограничений по времени.

Некоторые из аспектов **стратегии обеспечения представительности выборки** стандартизованы в монографиях 2.9.40. «Однородность дозированных единиц» и предшествующей ей монографии, которая действует только для уже зарегистрированных ЛС, 2.9.5. «Однородность массы для дозированного ЛС» и 2.9.6. «Однородность содержания для дозированного ЛС» (далее – ОДЕ). Однако эти фармакопейные монографии описывают только требования к ЛС. Вопрос, как надежно обеспечить выполнение данных требований, поднимался в научной литературе много раз, но исчерпывающий ответ на него не был дан. В связи с внедрением концепции неопределенности, и требований к Δ_{As} для фармацевтических испытаний (= оценка рисков на базе метрологии), возникает новый пласт вопросов к обеспечению качества ЛС как по данному показателю, так и по связанным с ним показателям качества (в первую очередь КО).

Для КО традиционно используется **стратегия усреднения** из **20** единиц дозированного ЛС. Однако в фармакопейных монографиях описано также использование **10** единиц. Официальные рекомендации для стратегии усреднения отсутствуют. Практически не отражен данный вопрос и в научной литературе – не проанализированы риски, связанные с усреднением. Однако с применением корректной стратегии усреднения связаны практические вопросы – например, возможно ли рассчитывать результаты КО из 1-й стадии ОДЕ (т.е. из 10 таблеток), если нельзя получить однородный образец из 20 единиц и отобрать из него необходимую навеску (например, для мягких желатиновых капсул), то из скольких единиц корректно проводить КО и т.д.

Можно видеть, что испытания ОДЕ и КО взаимосвязаны друг с другом. Их совместное применение позволяет описать свойства серии. Это очень похоже на статистическое

описание генеральной совокупности (подчиняющуюся нормальному распределению), которая описывается двумя параметрами – средним значением и стандартным отклонением.

Поэтому важным вопросом также является, насколько взаимно согласованы данные требования. Например, существует ли риск, что при минимальном выполнении одних требований (например, для допусков содержания КО = 10% реальное содержание близко к 90% или 110%) производитель не будет соответствовать другим требованиям (например, требования к ОДЕ)?

Таким образом, существует комплекс проблем обеспечения качества ЛС, связанных с применением тестов КО и ОДЕ, которые требуют применения метрологических подходов. В данном докладе рассмотрены предложенные решения, которые базируются на метрологической концепции ГФУ.

Далее, чтобы приблизить доклад к практическим проблемам, он построен в форме «вопрос – ответ».

ТВЕРДЫЕ ДОЗИРОВАННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Вопрос: насколько велико варьирование между единицами ТДЛС? Насколько важно усреднять результат из нескольких единиц для выполнения КО?

Ответ. Для теста ОДЕ приемочное число AV (Acceptance Value) = 15% представляет собой доверительный интервал, в пределах которого с надежностью 95% находятся результаты содержания действующего вещества в индивидуальных единицах ТДЛС.

Допустимым является технологическое варьирование в 3 раза больше, чем допуски содержания для КО ($\pm 5\%$)!

Поэтому критично использовать обоснованную стратегию усреднения.

Вопрос: Как «стыкуются» между собой ширина спецификаций для КО и требования фармацевтических тестов (КО и ОДЕ)?

Ответ: допуски содержания содержат в себе

- *технологическое варьирование* (обычно основной компонент варьирования)
- *аналитическое варьирование* (должен быть незначимым для корректного заключения о соответствии спецификациям)
- *изменения в процессе хранения* (здесь рассматривается как отсутствующее как для наиболее распространенного случая)

Для допусков содержания $\pm 5\%$:

Аналитическое варьирование. Чтобы принимать заключение о соответствии спецификациям по результатам анализа ЛС, максимально допустимое аналитическое варьирование ($\max\Delta_{As}$) должно быть незначимо по сравнению с допусками содержания:

$$\max\Delta_{As} = 0.32 \times 5\% = 1.6\% \quad (1)$$

Технологическое варьирование. Для теста ОДЕ приемочное число AV (Acceptance Value) = 15% представляет собой доверительный интервал, в пределах которого с надежностью 95% находятся результаты содержания действующего вещества в индивидуальных единицах ТДЛС.

Совместное варьирование технологии и аналитики. Допустимое варьирование результатов КО, обусловленное использованием выборки из 20 единиц ТДЛС, можно оценить из требований к ОДЕ [1] (ДФУ **Доповнення 2**, 2.3 «5.3.N.1. СТАТИСТИЧНИЙ

АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ХІМІЧНОГО ЕКСПЕРИМЕНТУ^N», **опубликовано в журнале ФАРМАКОМ №1 2018, в открытом доступе на сайте):**

$$\max \Delta_{\text{Sampling}} = 15/\sqrt{20} = 3.35\% \quad (2)$$

где $\max \Delta_{\text{Sampling}}$ – максимально допустимое варьирование результатов КО, обусловленное неоднородностью пробы, выраженное как односторонний доверительный интервал, в процентах, для уровня надежности 95%;

15 – максимально допустимый интервал отклонений содержания действующего вещества от номинального значения, в процентах, для индивидуального ТДЛС;

20 – число единиц ТДЛС, используемых для получения усредненной пробы для КО.

Тогда совместное варьирование будет составлять:

$$3.35\% + 1.6\% = 4.95\% \quad (3)$$

Выводы:

- требования фармакопейных тестов и спецификации для КО $\pm 5\%$ очень хорошо согласуются для допусков содержания $\pm 5\%$!

(примечание: такую оценку суммарного варьирования можно получить различными способами, но сумма близка к 5% и не превышает 5%).

- «гарантирующими спецификациями» при выпуске нельзя вводить без соответствующего обоснования, т.к. для предельно допустимого варьирования практически не остается «места» в спецификациях для «гарантий».

- усреднение из 20 единиц дозированного ЛС для КО является корректным выбором «по умолчанию» (если нет информации от производителя, насколько фактическое варьирование меньше максимально допустимого).

Т.е. при контроле ЛС на соответствие фармакопейной монографии (т.е. без документации производителя) нужно обязательно использовать 20 единиц.

НО: производитель обоснованно может использовать минимально достаточное число единиц ЛС.

ВАЖНО: допуски содержания для КО $\pm 10\%$ вступают в противоречие с требованиями к ОДЕ!

Вопрос: Максимально допустимое варьирование достаточно велико. А какое фактическое варьирование? Может быть оно никогда не бывает максимально большим?

Ответ. В соответствии с отчетом об однородности таблеточной массы, сделанном Product Quality Research Institute в 2003 г [2], для современного уровня технологии для таблеточной массы:

❖ RSD = 3÷5% считается хорошим

❖ RSD = 1.5% следует считать предельно достижимым (т.е. оно может быть реализовано только для «идеальных» ТДЛС и для «идеального» оборудования).

Отметим, что данная оценка была сделана для однородности таблеточной массы, т.е. на указанные значения RSD для ТДЛС накладывается еще и варьирование в массе единиц ТДЛС [3].

Если имеются какие-либо объективные сложности с обеспечением однородности (например, низкое содержание ДВ по отношению к массе единицы ТДЛС), то значение RSD может быть вплоть до предельно допустимого $RSD = 10\%$.

НО: просто для «хорошей» технологии RSD может быть в 2 – 3 раза меньше предельно допустимого!

Производителю недостаточно видеть, что препарат просто соответствует фармакопейным тестам. Для гарантии качества важно знать фактическое значение для генерального RSD (RSD_{unif}) для данного препарата, выпускаемого по данной технологии на данном производственном участке.

Вопрос: Как строить «гарантирующие» допуски? Что нужно, чтобы они реально работали?

Ответ.

Гарантирующие допуски – классическая модель. Цель введения «гарантирующих» допусков – не допустить выпуск ГЛС, содержание в дозированных единицах которого находится в пределах спецификаций, но слишком близко к ним (в «серой» зоне). Это создает риск забраковки препарата при его анализе в другой лаборатории исключительно по метрологическим причинам.

Такая постановка вопроса совершенно правомерна, поскольку допуски содержания включают в себя и варьирование результатов анализа. Поэтому ГЛС, для которого содержание в дозированных единицах находится в «серой зоне», является фактически «скрытым браком».

Специфика дозированных ЛС – учет фактора неоднородности. Вышеописанная постановка задачи идеально подходит для однородных ГЛС – например, растворов. Однако для дозированных ГЛС, особенно для ТДЛС, основным источником варьирования является технологическое. Поэтому даже из 20 единиц ТДЛС оценка среднего значения содержания получается достаточно неопределенной. Оценим, насколько могут различаться два результата КО, сделанные из различных 20 единиц ТДЛС, только за счет допустимой неоднородности:

$$|X_1 - X_2| \leq \sqrt{2} \times 15 / \sqrt{20}; \quad |X_1 - X_2| \leq 4.7\% \quad (4)$$

Отметим, что здесь не учтено варьирование результатов анализа (Δ_{As}), за счет которого различие может быть еще большим.

Что бы применять к результатам КО, полученного при выпуске продукции, «гарантирующие» допуски, необходимо учесть неоднородность ГЛС, поскольку сам по себе результат КО может сильно варьировать за счет данной неоднородности.

ГФУ предлагает следующий подход (ДФУ 2.3 «5.3.N.1. СТАТИСТИЧНИЙ АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ХІМІЧНОГО ЕКСПЕРИМЕНТУ^N», п. 6.3.3. Урахування факторів неоднорідності для дозованих одиниць):

Технологическое варьирование для конкретного препарата должно быть стабильным. Поэтому возможно и важно установить генеральную характеристику варьирования RSD_{unif} .

Тогда возможно оценить фактическое варьирование, обусловленное технологическим варьированием для данного препарата + максимально допустимое варьирование

результатов в другой лаборатории (предполагается, что закладывается номинальное значение):

$$\Delta_{\Sigma} = \max \Delta_{As} + \frac{RSD_{unif} \times U}{\sqrt{n}} = 1.6\% + \frac{RSD_{unif} \times 1.65}{\sqrt{n}} \quad (5)$$

Если такая оценка варьирования **не превышает допуски содержания**, то предприятие в состоянии выпускать качественный препарат, который имеет приемлемо низкий риск забраковки в другой лаборатории.

Отметим, что данная оценка не является «гарантирующими допусками» - это «**гарантия качества**» (по GMP – «качество, встроенное в продукт»).

Построение гарантирующих допусков с учетом фактора неоднородности. Описанное выше «подтверждение качества» является обязательным условием для установления гарантирующих допусков в их классическом понимании – если данное условие не выполняется, то нечего «гарантировать».

Такую гарантию качества можно получить при валидации – однако **при рутинном производстве необходимо контролировать, что варьирование не ухудшилось критическим образом.** То есть, несмотря на выполнение данного критерия, у предприятия **остается заинтересованность в установлении «гарантирующих допусков»**, которые однако **не должны противоречить «гарантии качества».**

Тогда гарантирующие допуски (Δ_{Guar}) могут быть установлены, например, следующим образом:

$$\Delta_{Guar} = B\% - \Delta_{As} - \frac{RSD_{unif} \times 1.65}{\sqrt{n}}. \quad (6)$$

Здесь B – допуски содержания (в нашем примере $\pm 5\%$), и Δ_{As} – **фактическое значение неопределенности для результатов анализа в данной лаборатории производителя**, оцененное в результате валидации и подтвержденное трансфером методики.

Отметим следующее:

- ❖ в качестве Δ_{As} может использоваться и значение $\max \Delta_{As}$. Если фактическое значение Δ_{As} существенно меньше $\max \Delta_{As}$, то использование Δ_{As} вместо $\max \Delta_{As}$ позволяет дополнительно сузить «гарантирующие допуски».
- ❖ ужесточение «гарантирующих» допусков на величину, превышающую $\max \Delta_{As}$, не увеличивает надежность подтверждения соответствия спецификациям ГЛС в другой лаборатории, но может создавать предприятию проблемы соответствия своим спецификациям.
- ❖ ужесточение «гарантирующих» допусков на величину, меньшую чем $\max \Delta_{As}$, уменьшает «гарантии» прохождения ГЛС в другой лаборатории.

Таким образом, «ужесточение» спецификаций на величину $\max \Delta_{As}$ представляется оптимальным с точки зрения соотношения рисков и затрат.

Оценим для «хорошей» технологии ($RSD_{unif} = 3\%$; $n = 20$), сколько «места» в спецификациях остается на «гарантирующие» допуски:

$$\Delta_{Guar} = 5\% - 1.6\% - \frac{3 \times 1.65}{\sqrt{20}} = 2.3\% \quad (7)$$

Это существенно больше, чем $\max \Delta_{As}$ для $B = 5\%$ (т.е. больше, чем 1.6%).

Таким образом, при хорошей технологии для ТДЛС производитель может обоснованно использовать подход, предложенный в ГФУ для установления гарантирующих допусков при использовании валидированной по ГФУ методики:

$$100 - B_{Low} + \max \Delta_{As} \leq X \leq 100 + B_{High} - \max \Delta_{As} \quad (8)$$

Нерешенные проблемы: Для того, чтобы гарантировать качество выпускаемого ГЛС по показателям КО и ОДЕ, необходимо также контролировать отклонение среднего значения от номинального. Все предшествующие обоснования опирались на предположение, что среднее равно номинальному.

Для ТДЛС отклонение среднего значения от номинального для серии при ее производстве фактически контролируется при **ручной регулировке** массы таблеточного ядра в начале производства серии. (Состав таблеточной массы известен после предварительного ее анализа на однородность непосредственно перед производством серии). При этом на предприятии **может вообще отсутствовать нормирование – насколько фактическое значение должно отличаться от номинального.**

Данный вопрос также не решен в руководствах и в литературе.

Возможные рекомендации. Однозначно отклонение среднего от номинального значения **не должно превышать 1.5%**. GMP требует, чтобы закладка соответствовала 100%. При отклонении среднего от номинального значения больше, чем на 1.5%, для ОДЕ используется другая схема расчетов. Поэтому отклонение больше чем на 1.5% может быть основанием для замечания инспектора.

С другой стороны, **нет смысла добиваться отличия меньшего, чем 0.5%**. 0.5% - это $\max \Delta_{RS}$, поэтому на уровне 0.5% закладка на самом деле уже не контролируется. (т.к. сама «линейка», которой «меряется» качество ЛС, имеет неопределенность 0.5%).

Данный вопрос нуждается в дальнейшем изучении.

Вопрос: Достаточно ли «гарантирующих допусков» в КО для гарантии качества по показателю ОДЕ?

Ответ. Нет, поскольку КО и ОДЕ, хотя и являются взаимосвязанными параметрами, они характеризуют различные свойства серии.

Для показателя ОДЕ также необходимо устанавливать «гарантирующие» допуски – требования к RSD. Такие допуски были предложены, исходя из концепции неопределенности и требований к $\max \Delta_{As}$ [4]:

$$RSD_{guar}(10) \leq 4.07\%, \quad RSD_{guar}(30) \leq 4.53\% \quad (9)$$

Вопрос: Можно ли рассчитывать КО из результатов ОДЕ? Только из 10 единиц? Или нужно все 20? Или вообще из 5?

Комментарий - Почему это важно. Для ТДЛС, покрытых оболочкой, бывает трудно получить однородный образец измельченных таблеток. Такие же проблемы – для мягких желатиновых капсул, содержимое трудно отделить от оболочки. Поэтому возможны следующие приемы:

- растворить представительное число таблеток в точно заданном объеме;
- рассчитать результаты КО из представительного результата ОДЕ.

НО:

- растворить все 20 таблеток бывает проблематично.
- для ОДЕ бывает достаточно анализа 10 единиц.

Вывод: практически важно определить, усреднение какого числа таблеток достаточно для получения достоверного результата КО.

Предлагаемое решение [5]:

Допустимое варьирование результатов КО, обусловленное использованием выборки из 20 единиц ТДЛС, можно оценить из требований к ОДЕ (3):

$$\max \Delta_{\text{Sampling}} = 15/\sqrt{20} = 3.35\%. \quad (3)$$

Для конкретного ТДЛС в условиях валидированного окружения может быть установлено генеральное значение RSD для варьирования действующего вещества (ДВ) между единицами ТДЛС. Отметим, что такая оценка является специфичной именно для конкретного ТДЛС, полученного по конкретной технологии. RSD не должно превышать 10%, что контролируется тестом ОДЕ [2, 3]. Чем меньше фактическое значение RSD, тем меньшее число таблеток метрологически корректно использовать для расчета результатов КО. Зная значение генерального RSD для конкретного ТДЛС, возможно оценить варьирование, обусловленное неоднородностью пробы, полученной из выборки для n единиц ТДЛС:

$$\text{fact} \Delta_{\text{Sampling}} = \text{RSD}/\sqrt{n} \times t, \quad (10)$$

где $\text{fact} \Delta_{\text{Sampling}}$ – односторонний доверительный интервал для уровня надежности 95%, обусловленный варьированием между единицами конкретного ТДЛС;

n – число единиц ТДЛС, для которых были получены результаты определения индивидуального содержания и рассчитан результат КО как среднее значение;

t – односторонний коэффициент Стьюдента для уровня надежности 95%.

При выполнении КО $\text{fact} \Delta_{\text{Sampling}}$ (10) не должно превышать $\max \Delta_{\text{Sampling}}$ (3) т.е. 3.35%. Исходя из этого возможно оценить требования к генеральному значению RSD, исходя из минимального числа единиц ТДЛС, из результатов анализа которых можно корректно рассчитывать результат КО:

Число таблеток (n), используемое для КО	Требования к фактическому значению генерального RSD
30	10.8
20	8.7
10	5.8
5	3.5

Вывод:

- расчет КО из ОДЕ для 30 единиц **всегда** корректен.
- расчет КО из 20 единиц предполагает несколько более высокие требования к генеральному RSD ($\leq 8.7\%$), чем это требует тест ОДЕ ($\leq 10\%$).
- что бы использовать результаты ОДЕ из **меньшего** количества единиц для расчета КО, **необходимо знать фактическое значение для генерального RSD.**

- **корректно использовать результаты ОДЕ из 10 единиц** для расчета корректного значения КО, **при условии что $RSD \leq 5.8\%$** (легко выполнимо для «безпроблемных» технологий – необходимо подтвердить экспериментально!).

-теоретически для хороших технологий возможно использовать 5 таблеток, однако это создает риски непредставительности выборки, которые могут быть недооценены.

- использование менее 5 таблеток представляется некорректным, т.к. они не отражают варьирование для всей серии.

НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ:

1. Аналитическая методика, которая должна содержать стратегию усреднения, разрабатывается **перед** проведением фармацевтической разработки и является элементом ее обеспечения. На этапе разработки методики отсутствует промышленная серия ТДЛС, значение RSD для которой необходимо знать, чтобы корректно разработать стратегию усреднения для аналитической методики. Таким образом, для корректного применения предложенного критерия необходимо разработать подход к оценке прогнозируемого максимального значения RSD для конкретного ТДЛС, которое будет обеспечено для промышленного выпуска.

ВАЖНО: разработка и валидация методики заканчивается после исследования свойств реального ТДЛС!!!

2. Другая проблема связана с гарантией качества для рутинно выпускаемого ТДЛС. Несмотря на то, что все процессы должны быть валидированы, GMP предполагает постоянный контроль за отсутствием непредвиденных изменений, обеспеченный экспериментальным доказательством. В данном случае стратегия усреднения аналитической методики базируется на предположении о том, что реальное значение RSD при выпуске промышленных серий не превышает значения, полученного при валидации. Следовательно, для обеспечения корректности результата КО, полученного путем расчета из результатов индивидуального содержания для менее, чем 20 единиц, необходимо в процессе рутинного контроля качества получать подтверждение, что требования к минимально допустимому RSD для конкретной контролируемой серии продолжают выполняться.

ВАЖНО: если используется расчет КО из ОДЕ для менее чем 20 единиц, необходимо в рутинном производстве контролировать, что реальное значение RSD продолжает позволять это!

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Державна Фармакопея України. 2 вид., **Доповнення 2**. 5.3.N.1. **СТАТИСТИЧНИЙ АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ХІМІЧНОГО ЕКСПЕРИМЕНТУ^N**. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»; 2018. с. 77-112.

2. Results of Statistical Analysis of Blend and Dosage Unit Content Uniformity Data Obtained from the Product Quality Research Institute Blend Uniformity Working Group Data-Mining Effort. – March 28, 2002. - 37p. - Through <http://www.pqri.org/datamining/imagespdfs/buwg032802dat.pdf>

3. Выполнение тестов "Однородность содержания" и "Растворение" при серийном контроле качества лекарственных средств. 1. Общая схема эксперимента / А.И. Гризодуб, Д.А. Леонтьев, М.Г. Левин, Н.Н. Асмолова, Е.В. Вырова // Журн. орган. та фармац. хімії. – 2004. – Т. 2, № 1(5), – С. 24-34.

4. Выполнение тестов "Однородность содержания" и "Растворение" при серийном контроле качества лекарственных средств / А. И. Гризодуб, Д. А. Леонтьев, М. Г. Левин [и др.] // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2004. – Том 2, випуск 1(5). – С. 24-34; Там же. – 2005. – Том 3, випуск 1(9). – С. 60-64.

5. Леонтьев Д.А., Петрус В.В., Воловик Н.В., Гризодуб А.И. Изучение влияния неоднородности растертой таблеточной массы на результаты количественного определения дезлоратадина в таблетках, покрытых оболочкой // Научный форум: медицина, биология и химия: сб. ст. по материалам IX междунар. науч.-практ. конф. - №1(9). – М.: Изд. «МЦНО», 2018, с. 72-78.