

УДК 615.07

Леонтьев Д. А., Петрус В. В., Гризодуб А. И., Воловик Н. В.
Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств», г. Харьков
Национальный фармацевтический университет, г. Харьков
ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ», г. Киев

Количественное определение и однородность дозированных единиц: эффекты неоднородности и обеспечение качества

Показано, что для допусков содержания $\pm 5\%$ тесты «Количественное определение» (КО) и «Однородность дозированных единиц» (ОДЕ) взаимно согласованы с позиции концепции неопределенности Государственной Фармакопеи Украины (ГФУ). Однако максимально допустимое технологическое варьирование ($RSD_{unif} = 10\%$), в отличие от «беспроблемной» технологии ($RSD_{unif} = 2\%$), не позволяет использовать описанные в ГФУ «гарантирующие» допуски для КО с учетом неоднородности для твердых дозированных лекарственных средств (ТДЛС). При отсутствии информации о технологическом варьировании КО корректно проводить из ≥ 20 единиц ТДЛС. Производитель может обосновать использование меньшего количества единиц лекарственных средств.

Предложен план эксперимента для оценки варьирования содержания активного фармацевтического ингредиента (АФИ) между единицами ТДЛС при промышленном выпуске исходя из оценки робастности технологического варьирования для лабораторных серий.

При промышленном производстве необходимо стандартизовать максимально допустимое отклонение среднего веса единицы ТДЛС от значения, эквивалентного номинальному содержанию АФИ.

Остается нерешенным вопрос, как контролировать приемлемость отклонения фактического значения RSD_{unif} от оценки, полученной при валидации, на которую опирается обоснование для введения гарантии качества ТДЛС.

Ключевые слова: твердые дозированные лекарственные средства, однородность дозированных единиц, количественное определение, технологическое варьирование, неопределенность результатов анализа, стратегия усреднения для количественного определения, обеспечение качества.

Введение

Оценка качества лекарственных средств (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 данный аспект рассматривается только для твердых дозированных ЛС (ТДЛС).

Оценка среднего значения контролируется тестом «Количественное определение» (КО), а варьирование — тестом «Однородность дозированных единиц» (ОДЕ).

Поскольку невозможно контролировать неоднородность прямым методом для всей серии (т.к. традиционно используется «разрушающий»

контроль), выводы о свойстве всей серии делаются на основании результатов анализа, полученных для выборки единиц ЛС. Корректность и надежность сделанных выводов обеспечивает применение метрологии.

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 КО, чтобы результат с приемлемой надежностью отражал свойство всей серии;
- стратегии обеспечения представительности выборки при изучении варьирования между дозами: сколько индивидуальных единиц необходимо проанализировать, чтобы оценка варьирования с приемлемой надежностью отражала свойство всей серии.

Можно видеть, что испытания ОДЕ и КО взаимосвязаны друг с другом — их совмест-

ное применение позволяет описать свойства серии. Это аналогично статистическому описанию генеральной совокупности (подчиняющейся нормальному распределению), которая описывается двумя параметрами — средним значением и стандартным отклонением.

Результат КО (оценка среднего значения) зависит от варьирования (какая стратегия усреднения используется, т.е. из скольких единиц ТДЛС получен результат КО). Результат ОДЕ (оценка варьирования) также зависит от того, как при производстве было заложено среднее значение, т.к. расчет *RSD* проводится от номинального значения содержания.

В фармации на оба эти испытания накладываются внешние ограничения. Для готовых лекарственных средств (ГЛС) допуски содержания КО $\pm 5\%$ принимаются регистрирующими органами без дальнейшего обоснования [1]. Тест ОДЕ имеет более сложную расчетную часть, однако его назначением является подтверждение, что генеральное значение *RSD* действующего вещества между единицами ТДЛС не превышает 10% [2, 3]. Наличие таких предельных значений еще больше усиливает взаимосвязь КО и ОДЕ.

Добросовестный производитель заинтересован в гарантии качества продукции, т.е. в обеспечении приемлемо низкого риска того, что при независимом анализе ГЛС результаты не будут соответствовать спецификациям. Гарантия качества также ожидается от производителя уполномоченными органами (в частности, в GMP это концепция «качество, встроенное в продукт», у регистрирующих органов — наличие спецификаций при выпуске [1]).

Таким образом, наличие внутренней взаимосвязи между тестами КО и ОДЕ и наличие внешних ограничений приводят к необходимости совместного рассмотрения данных тестов для формулирования стратегии обеспечения качества по этим тестам.

Применение концепции неопределенности, введенной в Государственную Фармакопею Украины (ГФУ), которую в данном случае можно рассматривать как количественную оценку рисков на базе метрологии, позволило создать взаимосогласованную систему метрологически обоснованных требований к спецификациям и связанному с ними результату анализа, к методикам анализа, к стандартным образцам, к аналитическому оборудованию и к технологии [4]. В связи с применением данной концепции возникает новый пласт вопросов к обеспечению качества ЛС по КО и ОДЕ, а именно: насколько спецификации данных тестов (нормирование и методология выполнения) являются взаимно непротиворечивыми? Например, существует ли

риск, что при минимальном выполнении одних требований производитель не будет соответствовать другим? Кроме того, применение данной концепции потенциально позволит сформулировать требования для обеспечения гарантии качества продукции исходя из риска принятия некорректного заключения о качестве.

Целью нашей работы является оценка взаимной согласованности тестов КО и ОДЕ с позиции концепции неопределенности ГФУ, рассмотрение вопросов обеспечения гарантии качества для тестов КО и ОДЕ, выявление нерешенных проблем и анализ возможных путей их решения.

Анализ последних исследований и публикаций

Оценка фактических возможностей технологии

Отчет об однородности ТДЛС, сделанный в Product Quality Research Institute [5], позволяет провести анализ типичного варьирования для современного уровня технологии для *RSD* содержания действующего вещества (активного фармацевтического ингредиента, АФИ) между единицами дозированного ЛС [6]. $RSD > 5\%$ может иметь место только для ГЛС, для которых имеются объективные проблемы с обеспечением однородности. Для дозированных ЛС, у которых отношение массовой доли АФИ к массовой доле вспомогательных веществ в единице дозированного ЛС превышает 80%, однородность между единицами дозированного ЛС определяется однородностью массы [7] и может быть очень высока. Поэтому предельно низкое значение *RSD* однородности, которое можно установить прямым методом определения АФИ, фактически определяется возможностями методики анализа. Учитывая, что требования к максимально допустимой неопределенности методики ($\max \Delta_{As}^{(1)}$) для КО с допусками содержания $\pm 5\%$ составляют 1.6% [8], на практике вряд ли возможно выделение *RSD* однородности меньше 0.8%. Отметим, что для результатов, представленных в [5], медиана для *RSD* составляет порядка 2%. Технологию, обеспечивающую $RSD \leq 2\%$, можно называть «беспроблемной» технологией. Таким образом, для «беспроблемной» технологии *RSD* существенно ниже предельного значения (10%). Вместе с тем наблюдаются и фактические значения для $RSD > 5\%$.

Сделанная оценка является базой для оценивания возможности гарантии качества для тестов КО и ОДЕ.

(1) Здесь и далее под неопределенностью понимается односторонний доверительный интервал для уровня надежности 95%.

Стратегия усреднения для КО

Необходимо отметить, что для теста ОДЕ приемочное число AV (Acceptance Value = 15 %) фактически представляет собой доверительный интервал, в пределах которого с надежностью 95 % находятся результаты содержания действующего вещества в индивидуальных единицах дозированного ЛС [9]. Это в три раза шире, чем допуски содержания для КО ($\pm 5\%$). Соответствие спецификациям для КО достигается за счет уменьшения варьирования в результате усреднения значения содержания для нескольких единиц дозированного ЛС. Поэтому использование для КО метрологически обоснованной стратегии усреднения является критическим фактором для обеспечения надежности принятия решения о соответствии спецификациям.

Для КО традиционно используется стратегия усреднения из 20 единиц дозированного ЛС. Однако в фармакопейных монографиях описано также использование и меньшего количества единиц ЛС. Так, например, Фармакопея США (USP) [10] приводит иное количество единиц, необходимое для количественного определения АФИ в монографиях на ТДЛС: Acyclovir Tablets — не менее 10 единиц, Almotripan Tablets — не менее 8 единиц, Amoxicillin and Clavulanic Acid Extended-Release tablets — не менее 6 единиц, Almodipine and Benazepril Hydrochloride capsules — не менее 5 единиц, Alfuzosin Hydrochloride Extended-Release Tablets — используют «подходящее количество» единиц. Официальные рекомендации для стратегии усреднения отсутствуют.

Вместе с тем с применением корректной стратегии усреднения связаны практические вопросы. Например, возможно ли рассчитывать результаты КО из 1-й стадии ОДЕ (т.е. из 10 единиц); 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.

В литературе имеются единичные публикации, в которых рассматривается стратегия усреднения для КО [11, 12]. В цитируемых работах рассматривается отдельный аспект обеспечения качества, а именно оптимизация суммарной неопределенности результата анализа (Δ_{As}) за счет оптимизации числа повторных измерений и минимального количества единиц ТДЛС для приготовления усредненной пробы, которую анализируют. Критерий, предлагаемый авторами, не связан с шириной допусков содержания для КО, а следовательно, он не учи-

тывает риск принятия некорректного заключения о соответствии спецификациям.

Такой анализ стратегии усреднения для ТДЛС был проведен нами ранее [6]. Допустимое варьирование результатов КО, обусловленное использованием выборки из 20 единиц ТДЛС, можно оценить из требований к ОДЕ (1):

$$\max\Delta_{Sampling} = 15/\sqrt{20} = 3.35\% \quad (1)$$

Для конкретного ТДЛС в условиях валидированного окружения может быть установлено генеральное значение *RSD* для варьирования действующего вещества между единицами ТДЛС. Отметим, что такая оценка является специфичной именно для конкретного ТДЛС, полученного по конкретной технологии. В любом случае *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:

$$fact\Delta_{Sampling} = RSD/\sqrt{n} \times t, \quad (2)$$

где *fact* $\Delta_{Sampling}$ — 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 значение *fact* $\Delta_{Sampling}$ (2) не должно превышать *max* $\Delta_{Sampling}$ (1), т.е. 3.35 %. Следовательно, можно оценить требования к генеральному значению *RSD*, исходя из минимального числа единиц ТДЛС, из результатов анализа которых можно корректно рассчитать результат КО:

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

Учитывая требования данной таблицы, выгоды, полученные нами ранее [6], можно представить в расширенном виде:

- 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 требует тест ОДЕ ($\leq 10\%$);
- чтобы 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 значения КО при условии, что $RSD \leq 5.8\%$ (легко выполнимо для «беспроблемных» технологий, однако нуждается в экспериментальном подтверждении);
- если фактическое значение $RSD \leq 3.5\%$, теоретически возможно использовать 5 таблеток, однако это создает риски непредставительности выборки, которые могут быть недооценены;
- использование менее 5 таблеток представляется некорректным, т.к. такое количество не отражает варьирование содержания АФИ между единицами ЛС для всей серии.

Необходимо подчеркнуть, что в соответствии с данной концепцией разработка и валидация методики должна заканчиваться после исследования свойств реального ТДЛС и не ограничиваться только исследованием модельных растворов.

В работе [6] была сформулирована проблема, нуждающаяся в решении. Аналитическая методика, которая должна содержать стратегию усреднения, разрабатывается перед проведением фармацевтической разработки и является элементом обеспечения ее качества. 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.

Взаимная согласованность тестов КО для допусков содержания $\pm 5\%$ и ОДЕ для ТДЛС

В Общем тексте ГФУ 5.3.N.1. *Статистический анализ результатов химического экспери-*

мента [9, 13], в разделе 6.3.3. *Учет факторов неоднородности для дозированных единиц* фактически сводится «бюджет» для основных источников варьирования, которые и формируют допуски содержания дозированных ЛС.

Однако в явном виде анализ взаимной согласованности КО и ОДЕ не проводится.

Нам неизвестны другие работы, посвященные данному вопросу.

Таким образом, является актуальным проведение анализа взаимной согласованности КО и ОДЕ.

Гарантия качества продукции для КО с учетом неоднородности для дозированных ЛС

Цель введения «гарантирующих» пределов содержания — не допустить выпуск ГЛС, содержание АФИ в дозированных единицах которого находится в пределах спецификаций, но слишком близко к ним (в «серой» зоне) [14]. Это создает риск браковки 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 активного ингредиента в дозированных единицах находится в «серой зоне», является фактически «скрытым браком».

Поэтому в ГФУ в общем тексте 5.3.N.1. *Статистический анализ результатов химического эксперимента* [9, 13], в разделе 6. *Интерпретация результатов анализа*, п. 6.3.2. *Валидуемая методика* приводятся рекомендации по построению «гарантирующих» допусков, учитывающих $\max\Delta_{As}$. Они могут быть выражены в виде «гарантирующих» допусков следующим образом:

$$\begin{aligned} B_{Guar_Low} &= B_{Low} + \max\Delta_{As}; \\ B_{Guar_High} &= B_{High} - \max\Delta_{As}; \end{aligned} \quad (3)$$

где B_{Low} и B_{High} — нижний и верхний допуски содержания для КО в готовом ЛС;

$\max\Delta_{As}$ — максимально допустимая неопределенность результата анализа для КО в готовом ЛС с данными допусками содержания;

B_{Guar_Low} и B_{Guar_High} — нижний и верхний «гарантирующие» допуски содержания.

Вышеописанная постановка задачи идеально подходит для однородных ГЛС, например рас-

творов. Однако для дозированных ГЛС, особенно для ТДЛС, основным источником варьирования результатов анализа является технологический фактор. Поэтому даже из 20 единиц ТДЛС оценка среднего значения содержания получается достаточно неопределенной. Так, только за счет неоднородности два результата количественного определения, выполненного из различных 20 единиц ТДЛС, могут различаться на $\sqrt{2} \times 15 / \sqrt{20} = 4.7\%$. Здесь не учтено варьирование результатов анализа Δ_{As} , за счет которого различие может быть еще большим. В связи с этим прямое применение «гарантирующих» допусков содержания, описанных в (3), не имеет смысла без учета фактора неоднородности ТДЛС, который оказывает критическое влияние на результат КО.

ГФУ предлагает следующий подход (5.3.N.1, п. 6.3.3. *Учет факторов неоднородности для дозированных единиц*): технологическое варьирование для конкретного препарата должно быть стабильным. Поэтому возможно и важно установить генеральную характеристику варьирования RSD_{unif} . Исходя из значения RSD_{unif} возможно оценить фактическое суммарное варьирование результата КО при независимом анализе в другой лаборатории. Учитывают следующие источники варьирования:

- фактическое технологическое варьирование для данного препарата, и
- максимально допустимое варьирование результатов анализа в другой лаборатории.

Тогда для КО с допусками содержания $\pm 5\%$ суммарное варьирование Δ_{Σ} может быть выражено следующим образом (предполагается, что при производстве закладывается номинальное значение содержания, равное 100 %):

$$\begin{aligned} \Delta_{\Sigma} &= \max \Delta_{As} + \frac{RSD_{unif} \times U}{\sqrt{n}} = \\ &= 1.6\% + \frac{RSD_{unif} \times 1.65}{\sqrt{n}}. \end{aligned} \quad (4)$$

В ГФУ предлагается использовать данную оценку варьирования для гарантии качества продукции. Если результат КО при выпуске ЛС производителем находится в пределах спецификаций, суженных на оценку Δ_{Σ} (4), то при независимом анализе в другой лаборатории с высокой надежностью результат КО будет находиться в пределах спецификаций.

Необходимо отметить, что такое «сужение» может фактически быть равным ширине спецификаций, — однако это и естественно, поскольку здесь учитывается основной фактор варьирования, который и определяет ширину спецификаций, — технологическое варьирова-

ние. Но для такого случая, несмотря на то, что сумма технологического и аналитического варьирования не превышает ширины спецификаций, введение «гарантирующих» допусков может быть невозможно, т.к. при этом найденное значение содержания X должно быть равно номинальному ($X = 100\%$). Вместе с тем хотя бы в связи с аналитическим варьированием, X может отклоняться от номинального содержания на величину $\max \Delta_{As} = 1.6\%$.

Именно в связи с этим приведенные требования не являются, собственно говоря, «гарантирующими» допусками содержания. Выполнение требования (4) всего лишь позволяет утверждать, что предприятие в состоянии выпускать качественную продукцию. Однако производителю необходимо использовать «гарантирующие» спецификации при выпуске, чтобы по ним контролировать выпускаемую продукцию. Таким образом, условие, при котором можно реально вводить данные требования как «гарантирующие» допуски содержания, не сформулировано.

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что для предложенного подхода остается нерешенным вопрос, обеспечивают ли фактические возможности технологии введение таких требований.

Гарантия качества продукции для ОДЕ

Стратегия обеспечения представительности выборки для дозированных ЛС стандартизована в монографии 2.9.40. *Однородность дозированных единиц* [15] и в предшествующих ей монографиях Европейской Фармакопеи, которые действуют только для уже зарегистрированных ЛС, 2.9.5. *Однородность массы для дозированного лекарственного средства* и 2.9.6. *Однородность содержания в единице дозированного лекарственного средства*. Однако эти фармакопейные монографии описывают только требования к ЛС (спецификации).

Вопрос, как надежно обеспечить выполнение данных требований (т.е. гарантия качества), поднимался в научной литературе много раз (см., например, [2]).

Исходя из концепции неопределенности и требований к $\max \Delta_{As}$ для ОДЕ были предложены следующие «гарантирующие» значения RSD [3, 8]:

$$RSD_{guar}(10) \leq 4.07\%, RSD_{guar}(30) \leq 4.53\%. \quad (5)$$

Отметим, что требования к ОДЕ $\max \Delta_{As} = 3\%$, введенные в ГФУ [8] и в Руководство по валидации [16], базируется именно на RSD_{guar} .

Введение «гарантирующих» требований к *RSD* требует оценки, насколько это согласуется с возможностями технологии.

Результаты и их обсуждение

Анализ взаимной согласованности тестов КО для допусков содержания $\pm 5\%$ и ОДЕ для ТДЛС

В соответствии с фармакопейным правилом принятия решения [17], описанном в Международной Фармакопее ВОЗ [18], Европейской Фармакопее [15] и Фармакопее США [10], допуски содержания содержат в себе:

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

Для допусков содержания КО $\pm 5\%$ реализация данного подхода дает следующие оценки:

Аналитическое варьирование. Чтобы сделать заключение о соответствии спецификациям по результатам анализа ЛС, максимально допустимое аналитическое варьирование ($\max\Delta_{As}$) должно быть незначимо по сравнению с допусками содержания [8, 9]:

$$\max\Delta_{As} = 0.32 \times 5\% = 1.6\%. \quad (6)$$

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. Технологическое варьирование не может превышать данное значение, иначе ЛС не соответствует спецификациям по ОДЕ.

Совместное варьирование технологии и аналитики. Допустимое варьирование результатов КО, обусловленное использованием выборки из 20 единиц ТДЛС, можно оценить из требований к ОДЕ [6, 9]:

$$\max\Delta_{Sampling} = 15 / \sqrt{20} = 3.35\%, \quad (7)$$

где $\max\Delta_{Sampling}$ — 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:

$$3.35\% + 1.6\% = 4.95\%. \quad (8)$$

В соотношении (8) использована не сумма квадратов, а сумма. Это связано с тем, что при проведении внешнего анализа величина $\max\Delta_{Sampling}$ неизвестна и выступает как систематическая погрешность, которая, в рамках данной процедуры КО, не может быть уменьшена аналитическими методами.

Полученное соотношение позволяет сделать следующие выводы:

- требования к КО с допусками содержания $\pm 5\%$ и требования к ОДЕ являются взаимно непротиворечивыми;
- «гарантирующие» спецификации при выпуске, учитывающие технологическое варьирование, нельзя вводить без соответствующего обоснования, т.к. суммарное предельно допустимое варьирование технологии и аналитической методики фактически равно ширине спецификаций. Для такого случая при введении «гарантирующих» допусков (т.е. при сужении спецификаций) предприятие будет постоянно браковать свою продукцию при выпуске;
- 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) для КО нужно обязательно использовать усреднение не менее чем из 20 единиц ТДЛС;
- производитель обоснованно может использовать минимально достаточное число единиц ТДЛС для КО.

Гарантия качества продукции для КО с учетом неоднородности для дозированных ЛС

Описанное выше «подтверждение качества» является обязательным условием для установления «гарантирующих» допусков в их классическом понимании: если данное условие не

выполняется, то введение «гарантирующих» допусков приведет к тому, что производитель будет часто браковать выпускаемые серии по данному критерию. И корректирующие действия должны заключаться в улучшении технологии, т.е. фактического значения *RSD*.

Оценим для «беспроблемной» технологии ($RSD_{unit} = 2\%$; $n = 20$), как соотносится варьирование с шириной спецификаций:

$$\Delta_{Guar} = 5\% - 1.6\% - \frac{2 \times 1.65}{\sqrt{20}} = 2.7\%. \quad (9)$$

Таким образом, для «беспроблемной» технологии ТДАС суммарное варьирование — технологическое и результатов анализа — занимает менее половины ширины допусков содержания $\pm 5\%$.

Отметим, что это фактически означает, что результат анализа должен находиться в пределах:

$$\begin{aligned} X_{min} &= 95\% + 2.7\% = 97.7\%; \\ X_{max} &= 105\% - 2.7\% = 102.3\%. \end{aligned} \quad (10)$$

Учитывая, что при производстве закладывается номинальное значение содержания, данный диапазон является вполне приемлемым.

Однако при использовании данного подхода остаются следующие нерешенные проблемы.

1. Обеспечение приемлемо малого отклонения фактического среднего значения содержания АФИ от номинального значения содержания для производственной серии

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 значение равно номинальному.

Для ТДАС 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, и средняя масса ядра устанавливается таким образом, чтобы она была эквивалентной номинальному содержанию АФИ для данной таблеточной массы). При этом на предприятии может вообще отсутствовать нормирование величины, на которую фактическое значение должно отличаться от номинального.

Данный вопрос также не решен в руководствах и в научной литературе.

Можно сформулировать следующие рекомендации. При отклонении среднего от номинального значения больше чем на 1.5% для ОДЕ используется другая схема расчетов. Поэтому отклонение на 1.5% может быть основанием для замечания инспектора.

С другой стороны, нет смысла добиваться отличия меньшего, чем 0.5%. Величина 0.5% соответствует максимально допустимой неопределенности для стандартного образца [19], поэтому на уровне 0.5% отклонение от 100% на самом деле уже не контролируется методикой КО.

Необходимо отметить, что данный вопрос нуждается в дальнейшей стандартизации.

2. Варьирование фактического значения RSD содержания АФИ между единицами ЛС в промышленном производстве

Отметим, что вышеприведенные оценки возможности введения «гарантирующих» допусков основаны на оценке генерального значения *RSD*, которая была сделана единоразово, например при валидации методики КО на лабораторной серии. При промышленном производстве фактическое значение *RSD* будет неизбежно варьировать. Остается открытым вопрос, необходимо ли контролировать отличие фактического значения *RSD* от такового, полученного при валидации? Или достаточно использовать «подтверждающий» подход: если результаты КО соответствуют «гарантирующим» допускам, то нет основания считать, что *RSD* изменилось? Данный вопрос нуждается в дальнейшем изучении.

Гарантия качества продукции для ОДЕ

Корректность применения «гарантирующих» *RSD* ($RSD_{guar}(10) = 4.07$, $RSD_{guar}(30) = 4.53$) (5) возможно оценить с использованием критерия Фишера.

Для уровня надежности 95% и 99% для «беспроблемной» технологии ($RSD = 2\%$) для первой стадии ОДЕ (10 единиц ЛС) и второй стадии (30 единиц ЛС) при выполнении анализа могут быть получены следующие максимальные значения *RSD* (RSD_{max}):

$$\begin{aligned} RSD_{max} &= 2\% \times \sqrt{F(95\%; \nu_1 = N - 1; \nu_2 = \infty)}; \\ RSD_{max}(10) &= 2 \times \sqrt{1.880} = 2.7\%; \\ RSD_{max}(30) &= 2 \times \sqrt{1.495} = 2.4\%. \end{aligned} \quad (11)$$

$$\begin{aligned} RSD_{max} &= 2\% \times \sqrt{F(99\%; \nu_1 = N - 1; \nu_2 = \infty)}; \\ RSD_{max}(10) &= 2 \times \sqrt{2.407} = 3.1\%; \\ RSD_{max}(30) &= 2 \times \sqrt{1.696} = 2.6\%, \end{aligned} \quad (12)$$

где N — число единиц ЛС на первой и второй стадии ОДЕ (10 и 30 соответственно);

F — критерий Фишера.

Полученные оценки для RSD_{max} существенно меньше «гарантирующих» RSD . Поэтому использование предложенных «гарантирующих» RSD вполне обоснованно для «беспроблемной» технологии.

Прогноз технологического варьирования для промышленного выпуска на стадии фармразработки

Как было рассмотрено выше, для того чтобы ввести в методику КО корректную стратегию усреднения, необходимо знать оценку варьирования содержания АФИ между единицами ЛС при промышленном выпуске. Увеличение варьирования во многом определяется именно свойствами конкретной таблеточной массы для данного ЛС. Лабораторное оборудование должно быть прототипом промышленного и отличаться от последнего только производительностью. Поэтому оценка технологического варьирования для лабораторной серии должна быть не хуже, чем при промышленном выпуске. При этом важной является оценка робастности технологии по отношению к технологическим факторам при производстве. Если для технологии при наработке лабораторной серии для конкретного ЛС возможно показать, что значимое влияние варьирования технологических факторов отсутствует, то оценку технологического варьирования возможно использовать как прогнозируемую и для промышленного выпуска.

Предлагается следующий алгоритм эксперимента для изучения робастности технологии и оценки технологического варьирования (Рис. 1):

1. Подготовка эксперимента:
 - 1.1. Определение технологических параметров, которые могут критически повлиять на технологическое варьирование.
 - 1.2. Определение диапазона варьирования для данных параметров, который должен быть шире, чем возможное варьирование данных параметров при серийном производстве.
 - 1.3. В зависимости от числа параметров разработка дизайна эксперимента по наработке лабораторно-промышленных серий, который позволил бы оптимально:
 - 1.3.1. Выявлять взаимное влияние данных факторов на технологическое варьирование.

- 1.3.2. Выделить варьирование, обусловленное неоднородностью массы таблетки и обусловленное неоднородностью таблеточной массы.

- 1.4. Определение достаточного числа анализируемых единиц ТДЛС, которое позволило бы с заданной надежностью получить информацию.
2. Нарботка экспериментальных серий ЛС при разных параметрах технологического процесса.
3. Анализ единиц ТДЛС из наработанных серий.
 - 3.1. Определение массы таблеток.
 - 3.2. Определение содержания АФИ в таблетках.
 - 3.3. Определение содержания АФИ с учетом индивидуальной массы ТДЛС.
4. Обработка результатов и принятие решений:
 - 4.1. Вывод о значимости/незначимости неоднородности таблеточной массы по отношению к варьированию веса таблетки:
 - 4.1.1. Значима: проводится анализ риска невыполнения теста ОДЕ.
 - 4.1.1.1. Высокий риск: проводится дополнительное изучение с целью стандартизации технологии для обеспечения надежности прохождения теста ОДЕ.
 - 4.1.1.2. Низкий риск: информацию включают в процедуру трансфера аналитической методики.
 - 4.1.2. Незначима: информацию включают в процедуру трансфера аналитической методики.
 - 4.2. Вывод о робастности технологии:
 - 4.2.1. Не робастна (критические технологические факторы влияют на RDS теста ОДЕ): проводится анализ риска невыполнения теста ОДЕ.
 - 4.2.1.1. Высокий риск: проводится дополнительное изучение с целью стандартизации технологии для обеспечения надежности прохождения теста ОДЕ.
 - 4.2.1.2. Низкий риск: информацию включают в процедуру трансфера аналитической методики.
 - 4.2.2. Робастна:

4.2.2.1. В методику КО включают стратегию усреднения.

4.2.2.2. Информацию включают в процедуру трансфера аналитической методики.

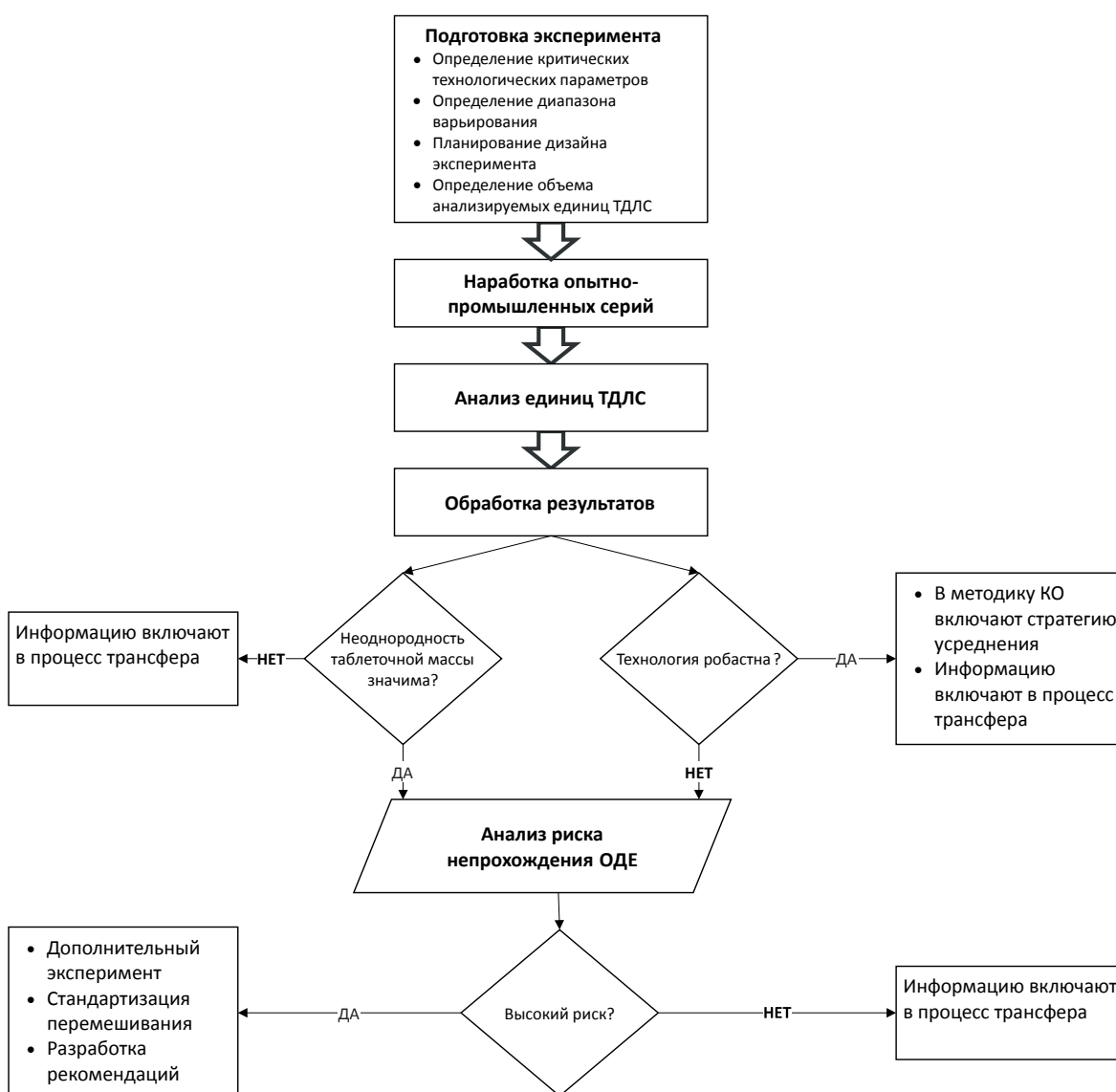
Таким образом, предложенная схема эксперимента позволяет не только исследовать робастность технологии собственно таблетирования, но и из полученных данных оценить качество перемешивания таблеточной смеси. Необходимо подчеркнуть, что информация о технологических рисках, полученная на стадии

фармразработки, обязательно должна отражаться в документации при трансфере аналитических методик / масштабировании технологии на промышленное оборудование.

Выводы

1. Требования к КО с допусками содержания $\pm 5\%$ и требования к ОДЕ являются взаимно непротиворечивыми.
2. При контроле качества ЛС по фармакопейной монографии КО (без информации от производителя о фактическом технологическом варьировании) необходимо проводить

Рисунок 1



Алгоритм эксперимента по прогнозу технологического варьирования для промышленного выпуска на стадии фармразработки

- не менее чем из 20 единиц ЛС. Однако производитель, основываясь на знаниях о фактическом технологическом варьировании, может вводить в методику КО усреднение из меньшего числа единиц ЛС.
3. Если фактическое технологическое варьирование равно максимально допустимому ($RSD = 10\%$), то это не позволяет вводить «гарантирующие» спецификации при выпуске, учитывающие неоднородность между единицами ЛС.
 4. Значение $RSD \leq 2\%$ (характерное для современной технологии) позволяет вводить «гарантирующие» допуски содержания для КО с учетом неоднородности между единицами ЛС.
 5. Предложенные ранее «гарантирующие» значения RSD для теста ОДЕ представляются вполне выполнимыми с точки зрения возможностей современной технологии.
 6. Предложена схема эксперимента, позволяющего оценить технологическое варьирование для промышленного выпуска на стадии фармразработки.
 7. Выделены вопросы, требующие дальнейшего изучения и стандартизации:
 - обеспечение приемлемо малого отклонения фактического среднего значения содержания АФИ от номинального значения содержания для производственной серии;
 - контроль фактического значения RSD содержания АФИ между единицами ЛС в промышленном производстве.

ЛИТЕРАТУРА

1. Specifications and Control Tests on the Finished Product: ICH Topic 3AQ11a / The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use – London: EMEA, 1991. – P. 83-94.
2. Pharmaceutical statistics: practical and clinical applications. – 3rd ed. / Sanford Bolton, Charles Bon. – New York: Marcel Dekker inc, 2004. – 737 p.
3. Гризодуб А.И. 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. – Т. 2, вып. 1 (5). – С. 24-34; Там же. – 2005. – Т. 3, вып. 1 (9). – С. 60-64.
4. Леонтьев Д.А., Гризодуб А.И. Метрологический контроль качества результатов измерений // Фармаком. – 2007. – № 2. – С. 16-25.
5. Garth Boehm, Jon Clark, John Dietrick et al. 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 // PDA J Pharm Sci and Tech. – 2004; 58. – P. 62-74.
6. Леонтьев Д.А. Изучение влияния неоднородности расфасованной таблеточной массы на результаты количественного определения дезлоратадина в таблетках, покрытых оболочкой / Д.А. Леонтьев, В.В. Петрус, Н.В. Воловик, А.И. Гризодуб // Научный форум: медицина, биология и химия: сб. ст. по материалам IX междунар. науч.-практ. конф. – № 1 (9). – Москва: МЦНО, 2018. – С. 72-78.
7. Гризодуб А.И. Аттестация промышленных таблеток в качестве тестовых образцов для профессионального тестирования лабораторий: учет факторов неоднородности / А.И. Гризодуб, Н.Н. Архипова, Г.И. Кожушко, Н.Н. Зволлинская, Д.А. Леонтьев // Фармаком. – 2003. – № 3. – С. 5-19.
8. 5.3.N.2. Валідація аналітичних методик і випробувань // Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – С. 910-929.
9. 5.3.N.1. Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту^N // Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Дополнення 2. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. – С. 77-112.
10. USP 41 – NF 36. – The United States Pharmacopeia and National Formulary 2018. – United States Pharmacopeial Convention Inc., USA, November 2017. – 8200 p.
11. Brent Harrington, Beverly Nickerson, Michele Xuemei Guo, Marc Barber, David Giamalva, Carlos Lee, and Garry Scrivens. Sample Preparation Composite and Replicate Strategy for Assay of Solid Oral Drug Products // Anal. Chem. – 2014; 86. – P. 11930-11936.
12. Beverly Nickerson, Brent Harrington, Fasheng Li, Michele Xuemei Guo. Sample Preparation Composite and Replicate Strategy Case Studies for Assay of Solid Oral Drug Products // Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. – 2017; 146. – P. 59-67.
13. Гризодуб А.И. Пересмотр общего текста 5.3.N.1. Статистический анализ результатов химического эксперимента для включения в Дополнение 2 Государственной Фармакопеи Украины 2-го издания / А.И. Гризодуб, Д.А. Леонтьев, М.В. Дмитриева, Н.В. Воловик // Фармаком. – 2018. – № 1. – С. 9-15.
14. Леонтьев Д.А., Гризодуб А.И. Метрологический контроль результатов анализа: требования к максимально допустимой неопределенности для количественного определения и гарантия качества продукции // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2014. – № 3 (8). – С. 10-17.
15. European Pharmacopoeia. 9th Edition. – European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). – Council of Europe, 67075 Strasbourg Cedex, France 2016. – 4016 p.
16. Руководство для предприятий фармацевтической промышленности: методические рекомендации. – Москва: Спорт и Культура-2000, 2007. – 192 с.
17. Volovyk N., Leontiev D., Denisenko N. Methodological approaches to the certification of reference standards of the State Pharmacopoeia of Ukraine // Arh. Farm. (Serbia) / Special Issue. – 2016; 66. – P. 301-302.
18. The International Pharmacopoeia. 7th Edition, 2017 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://apps.who.int/phint/en/p/docf/> (дата обращения: 07.02.2018).
19. 5.12. Стандартні зразки, N // Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Дополнення 1. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. – С. 95-96.

УДК 615.07

Резюме

Леонт'єв Д. А., Петрус В. В., Гризодуб О. І., Воловик Н. В. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», м. Харків
Національний фармацевтичний університет, м. Харків
ПАТ НВЦ «Боршчагівський ХФЗ», м. Київ

Кількісне визначення й однорідність дозованих одиниць: ефекти неоднорідності та забезпечення якості

Показано, що для допусків вмісту $\pm 5\%$ тести «Кількісне визначення» (КВ) та «Однорідність дозованих одиниць» (ОДО) взаємно узгоджені з позиції концепції невизначеності Державної Фармакопеї України (ДФУ). Однак максимально допустиме технологічне варіювання ($RSD_{unit} = 10\%$), на відміну від «безпроблемної» технології ($RSD_{unit} = 2\%$), не дозволяє використовувати описані в ДФУ «гарантуючі» допуски для КВ з урахуванням неоднорідності для твердих дозованих лікарських засобів (ТДЛЗ). За відсутності інформації щодо технологічного варіювання КВ коректно проводити з ≥ 20 одиниць ТДЛЗ. Виробник може обґрунтувати використання меншої кількості одиниць ЛЗ.

Запропоновано план експерименту для оцінювання варіювання вмісту активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) між одиницями ТДЛЗ під час промислового випуску виходячи з оцінювання робастності технологічного варіювання для лабораторних серій.

У процесі промислового виробництва необхідно стандартизувати максимально допустиме відхилення середньої ваги одиниці ТДЛЗ від значення, еквівалентного номінальному вмісту АФІ.

Залишається невирішеним питання, як контролювати прийнятність відхилення фактичного значення RSD_{unit} від отриманої під час валідації оцінки, на яку спирається обґрунтування для введення гарантії якості ТДЛЗ.

Ключові слова: тверді дозовані лікарські засоби, однорідність дозованих одиниць, кількісне визначення, технологічне варіювання, невизначеність результатів аналізу, стратегія усереднення для кількісного визначення, забезпечення якості.

UDC 615.07

Summary

Leontiev D. A., Petrus V. V., Gryzodub O. I., Volovyk N. V. Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines
National University of Pharmacy, Ukraine
PJSC SIC «Borshchahivskiy CPP», Ukraine

Assay and uniformity of dosage units: non-uniformity effects and quality assurance

An assessment of the mutual consistency of the tests of Assay and Uniformity of Dosage Units (UDU) was carried out applying the uncertainty concept of the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPhU). We have found that for the content limits

of $\pm 5\%$, the tests of Assay and UDU are in good agreement with each other. However, when $RSD_{unit} = 10\%$ (the maximum allowable variation), it is impossible to use the guard bands for Assay that take account of non-uniformity of solid dosage forms (SDF) as described in SPhU, as opposed to the case when $RSD_{unit} = 2\%$ («trouble-free» technology). In the absence of information on technological variation, Assay should be conducted from no less than 20 units of SDF provided a manufacturer does not justify a fewer number of SDF units for averaging a sample for Assay.

To assess the variation of the API content between SDF units in industrial production, we propose an experimental plan based on the assessment of the robustness of technological variation for laboratory series. In industrial production, the maximum permissible deviation of the average weight of SDF from the value equivalent to the nominal API content has to be standardized.

The unresolved question remains as to how to control the acceptability of the deviation of the actual value of RSD_{unit} from the evaluation obtained during validation, on which the justification for quality assurance of SDF is based.

We have found that for when $RSD_{unit} = 10\%$ (the maximum allowable variation), To assess the variation of the API content between SDF units in industrial production, we propose an experimental plan based on the assessment of the robustness of technological variation for laboratory series.

Keywords: solid dosage forms, uniformity of dosage units, assay, technological variation, uncertainty of measurement results, averaging strategy for assay, quality assurance.

Леонт'єв Дмитрій Анатольєвич. Д. фарм. н. (2016), ст. науч. сотр. (2002). Начальник отдела валидации и стандартных образцов, заместитель директора по научной работе ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств».

Петрус Василій Васильєвич. Окончил Национальный технический университет Украины «КПИ» (2015). Аспирант Национального фармацевтического университета (2016). Инженер опытно-внедренческой лаборатории БХФЗ (2015).

Гризодуб Александр Иванович. Директор ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств», главный научный сотрудник, д. х. н. (1990), профессор (1996).

Воловик Наталья Валерьевна. К. фарм. н. (2008). Заместитель начальника отдела валидации и стандартных образцов ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств».