

**ПРОГНОЗ ТЕХНОЛОГІЧНОГО ВАРІЮВАННЯ НА СТАДІЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ РОЗРОБКИ ДЛЯ ПРОМИСЛОВОГО ВИПУСКУ ТАБЛЕТОК ДЕЗЛОРАТАДИНУ****Петрус В.В.<sup>1,2</sup> Леонтъєв Д.А.<sup>1,3</sup>, Гризодуб О.І.<sup>3</sup>, Воловик Н.В.<sup>3</sup>**<sup>1</sup>*Національний фармацевтичний університет м. Харків, Україна**Кафедра фармацевтичної хімії*<sup>2</sup>*ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», м. Київ, Україна*<sup>3</sup>*Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», м. Харків, Україна*

petrus.vasyl@gmail.com

**Вступ:** Для таблеток, вкритих плівковою оболонкою, існує ризик отримання неоднорідної розтертої таблетмаси для приготування випробовуваного розчину для тесту «Кількісне визначення» (КВ). Альтернативою є використання декількох одиниць таблеток для приготування випробовуваного розчину, або розрахунок результату КВ з результатів тесту «Однорідність дозованих одиниць» (ОДО) для метода прямого визначення. При цьому результатів тесту ОДО для стадії L1 може бути недостатньо для КВ [1, 2]. Метрологічно обґрунтувати мінімальну кількість одиниць таблеток для КВ можливо виходячи з фактичного технологічного варіювання для таблеток, отриманих при промисловому випуску. Однак для цього необхідно завершити розробку методики КВ. Раніше ми запропонували алгоритм підтвердження робастності таблетування для лабораторних серій таблеток з метою використання оцінки технологічного варіювання для промислового випуску [2].

**Мета.** Метрологічно обґрунтувати стратегію усереднення для КВ й встановити ризик невиконання тесту ОДО та КВ.

**Задачі, які необхідно було вирішити для досягнення мети.** Для лабораторних серій ядер таблеток (далі — таблеток) дезлоратадину дослідити робастність технології виробництва до факторів технологічного процесу (стадія таблетування) й виходячи з цього спрогнозувати генеральне значення технологічного варіювання для промислового випуску таблеток дезлоратадину. Оцінити значущість неоднорідності таблетмаси по відношенню до варіювання маси таблетки.

**Матеріали та методи.** Дев'ять лабораторних серій таблеток Алердез, призначених для покриття плівковою оболонкою, по 5 мг дезлоратадину, вироблених в лабораторії ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна (серії № E01 – E09); серії отримані при взаємному варіюванні параметрів процесу таблетування. Стандартний зразок дезлоратадину ФСЗ ДФУ (сертифіковане значення для спектрофотометричного аналізу 99.7 %). Спектрофотометр Lambda 25 (Perkin Elmer), кювети з товщиною шару 1 см. Аналітичні ваги (Mettler Toledo XP 205DR). рН-метр (Metrohm). Мірний посуд ISO класу А, верифікований в лабораторії. Аналітична процедура: спектрофотометрія, 282 нм; розчинник 0.1 М НСІ, концентрація дезлоратадину 0.020 мг/см<sup>3</sup>; ( $A^{282\text{нм}} \approx 0.64$ ).

**Результати.** Препарат Алердез виготовляється за технологічною схемою «Пряме змішування, пряме пресування». Нами визначені критичні стадії технологічного процесу, що впливають на неоднорідність таблетмаси. Для стадії змішування було досягнута висока однорідність, тому її вплив не розглядався. Для стадії таблетування критичними параметрами визначені: швидкість пресування та сила пресування. Для них вплив на технологічне варіювання необхідно було оцінити експериментально. Для визначених параметрів встановлено діапазон варіювання для вивчення робастності. Запропоновано використовувати двохфакторний експеримент з варіюванням на трьох рівнях – високому, номінальному та низькому. Діапазон варіювання обраний таким чином, щоб він відповідав рекомендованим робочим

параметрам обладнання, але при цьому перевищував можливе варіювання під час промислового випуску. У зв'язку з невеликою кількістю факторів, їх взаємний вплив запропоновано вивчати за допомогою лінійної регресії:

$$Y_1 = A_{01} + A_{11} \times X_1 + A_{21} \times X_2 \quad (1)$$

$$Y_2 = A_{02} + A_{12} \times X_1 + A_{22} \times X_2 \quad (2)$$

де  $X_1$  – сила пресування, кН;  $X_2$  – швидкість пресування, табл./хв;  $Y_1 = \mu$  (середня маса ядер таблеток в серії, в мг, або середнє значення вмісту АФІ в серії, в % від номінального вмісту);  $Y_2 = RSD^2$  (дисперсія маси таблеток в серії або дисперсія ОДО);  $A$  – відповідні коефіцієнти для функції середніх значень ( $Y_1$ , рівняння 1) або дисперсії ( $Y_2$ , рівняння 2).

Технологія є робасною за параметрами  $X_1$  і  $X_2$ , якщо коефіцієнти  $A_1$  і  $A_2$  рівнянь (1, 2), а також індекси кореляції  $R_C$  [3], статистично незначуще відрізняються від нуля. Результати експерименту для 9 серій наведені в таблиці.

Таблиця

Результати експерименту для 9 серій ядер таблеток Алердез

Номер серії	Однорідність маси, мг			ОДО, %		
	Середнє значення (Y1)	RSD2 (Y2)	n*	Середнє значення (Y1)	RSD3 (Y2)	n*
1	100.4	0.6	99	101.0	2.2	10
2	100.5	0.4	100	100.4	2.1	10
3	100.0	1.1	99	103.3	1.4	10
4	100.7	0.9	99	104.0	1.8	10
5	99.3	0.7	100	101.5	1.5	10
6	100.7	0.6	100	102.1	0.9	10
7	100.5	0.8	100	99.4	2.0	10
8	99.8	1.3	50	101.7	1.5	10
9	100.9	1.2	50	101.4	2.3	10
Середнє по всім 9 серіям	100.3			101.6		
RSD по всім 9 серіям	0.51			1.40		
t(0.95, 8)	2.31			2.31		
Δ по всім 9 серіям	1.18			3.22		

\* число проаналізованих одиниць.

Після проведення аналізу 9 серій препарату та виконання статичної обробки результатів [4, 5] отримані наступні дані:

- 1) коефіцієнти  $A_1$  і  $A_2$  рівнянь (1, 2) статистично незначуще відрізняються від нуля;
- 2) коефіцієнти кореляції дорівнюють нулю або незначуще відрізняються від нуля.

Це свідчить про те, що сила і швидкість пресування не впливають на середнє значення вмісту АФІ в серії або на однорідність вмісту АФІ (рівняння 1), а також на варіювання результатів (рівняння 2). Таким чином, технологічний процес є робасним за даними технологічними параметрами. Тому одержані оцінки технологічного варіювання можуть бути використані як прогнозовані значення для промислового виробництва.

RSD по всім 9 серіям не перевищує 2% (фактичне значення 1.79 %), тобто технологію можна класифікувати як «безпроблемну». Для цього випадку для КВ достатньо використовувати усереднення з 5 таблеток [1, 2, 4].

Ризик невідповідності вимогам тесту ОДО оцінено як низький, що не потребує ніяких корегуючи дій. Однак варіювання середнього значення вмісту дезлоратадину між різними серіями (дорівнює невизначеності 3.0%, яка виражена як довірчий інтервал) не тільки не дозволяє встановлювати будь-які гарантуючі допуски для КВ, а взагалі перевищує допуски вмісту для КВ з урахуванням сумарного варіювання від технології та аналізу. Це призводить до необґрунтовано високого ризику бракування препарату під час його контролю незалежною лабораторією. Таке високе варіювання може бути пов'язано з регулюванням висоти нижнього плунжера, що виконує оператор на початку випуску кожної серії для відповідності середнього значення маси таблетки номінальному значенню. Даний параметр потребує науково обґрунтованої регламентації. Тому у протоколі трансферу наведена рекомендація перед випуском промислової серії препарату забезпечити, щоб відхилення середнього значення вмісту дезлоратадину від номінального вмісту не перевищувало 1.5%. Ця величина відповідає опорному значенню  $M$  для тесту ОДО, починаючи з якого потрібна корекція результатів розрахунків, і водночас практично співпадає з вимогами до максимально припустимої невизначеності результатів аналізу  $max\Delta_{As} = 1.6\%$ . Тому відхилення середнього значення вмісту на величину меншу за 1.5% не потребує обґрунтування чи пояснення. З нашої точки зору, відхилення на значення більш ніж 1.5% потребує не тільки корекції розрахунку результатів ОДО, а також виявлення причин, пояснення чи обґрунтування.

Варіювання від неоднорідності таблетмаси істотно вище варіювання маси ядер таблеток. Однак воно не перевищує гарантуючі допуски для  $RSD$  для тесту ОДО і, відповідно, не потребує будь-яких корегувальних дій.

**Висновки.** Оцінена робасність технології таблетування ядер таблеток дезлоратадину. Запропонована стратегія усереднення для тесту кількісне визначення. Оцінений ризик невідповідності тестам «Кількісне визначення» та «Однорідність дозованих одиниць».

### Література

1. Леонтьев Д.А. Изучение влияния неоднородности растертой 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.
2. Леонтьев Д.А. Количественное определение и однородность дозированных единиц: эффекты неоднородности и обеспечение качества/ Д.А. Леонтьев, В.В. Петрус, Н.В. Воловик, А.И. Гризодуб // Фармаком. – 2018. – № 2. – С. 45-55.
3. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Доповнення 1. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016.
4. Петрус В.В. Прогноз технологічного варіювання для промислового випуску таблеток дезлоратадину/ В.В. Петрус, Д.А. Леонтьев, Н.В. Воловик, О.І. Гризодуб // Фармаком. – 2019. №1/2. – С. 37-47.
5. Гризодуб О.І. Пояснювальна записка до проекту розділу 12 «Застосування методу найменших квадратів у регресійному аналізі» загальної статті ДФУ 5.3.N.1 «Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту<sup>N</sup>» / О.І. Гризодуб, Ю.В. Підпружников, Д.А. Леонтьев, В.В. Петрус, Л.В. Іванов, // Фармаком. – 2019. №1/2. – С. 9-24.