

Использование многофакторного анализа для оценки постоянства характеристик продукции

Б.Х.Й. Дикхоффи, Т. Шайт,
DFE Pharma

ЗАО «ФПК ФармВИЛАР» – ведущий дистрибьютор крупнейших мировых производителей вспомогательных веществ для фармацевтической индустрии. Более 19 лет мы представляем на российском рынке лидеров отрасли, таких как DFE Pharma, Shin-Etsu, Dr. Paul Lohmann, Evonik Industries AG, Veneo-Palatin GmbH, Imerys, Calmags и многих других. Наша продуктовая линейка включает более 30 наименований, среди которых различные сорта лактозы, МКЦ, эфиров целлюлозы, минеральных солей, кремния диоксида коллоидного, изомальта и пр. Знание рынка, его тенденций и потребностей, многолетний опыт работы и собственные научные разработки дают нам основание предлагать лучшие комплексные решения для Вашего производства. Это обеспечивает нам устойчивую позицию передовой компании на рынке вспомогательных веществ. В целях максимального информирования партнеров о последних достижениях в области применения вспомогательных веществ представляем Вашему вниманию научные публикации технических специалистов компаний наших поставщиков. В данном номере мы поговорим об использовании многофакторного анализа для оценки постоянства характеристик продукции компании DFE Pharma – мирового лидера в производстве ингредиентов для рецептур твердых лекарственных форм и порошковых ингаляторов.

Введение

В фармацевтической промышленности вспомогательные вещества используют в лекарственных формах для разных целей. Обычно их добавляют для облегчения обработки либо для улучшения стабильности и / или биодоступности лекарства в организме пациента. Вспомогательные вещества не оказывают лечебного действия, но необходимы как с биофармацевтической, так и с технологической точек зрения. Ключевым показателем вспомогательных веществ, помимо их функции, является постоянство характеристик.

В последние годы в фармацевтической промышленности не только оценивают колебание показателей от партии к партии вспомогательных веществ, но и проводят их анализ с точки зрения принципа «качество на этапе разработки» (Quality by Design – QbD). Таким образом, производители все глубже исследуют эффекты колебаний критических показателей качества вспомогательных веществ, используемых в вы-

пускаемых ими препаратах. Эта тенденция соответствует рекомендации Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) об изучении влияния колебаний качества сырья на функциональные и технологические характеристики новых лекарственных препаратов [1, 2]. Кроме того, ключевое значение имеют принципы QbD, описанные в рекомендации Q8 Международной конференции по согласованию технических требований, предъявляемых к регистрации фармацевтической продукции для применения у человека [3].

Основной целью данной работы является представление точки зрения поставщика вспомогательных веществ на то, как подкреплять QbD путем проведения многофакторного анализа с использованием крупной выборки данных о качестве вещества за многие годы, для получения подтверждения постоянства характеристик от партии к партии для функционального вспомогательного вещества SuperTab® 30GR, предназначенного для прямого прессования.

Материалы и методы

Использован многофакторный математический метод анализа основного компонента (АОК) для анализа исторических данных о 13 количественных показателях SuperTab® 30GR из сертификатов анализа за 5 лет производства. SuperTab® 30GR – это гранулированное функциональное вспомогательное вещество на основе лактозы моногидрата, имеющее отличные характеристики текучести, разбавления, разрушения и прессуемости, которое часто используют в процессе прямого прессования (рис. 1). По результатам анализа первых двух основных компонентов для оценки риска были выбраны 6 представительных историче-

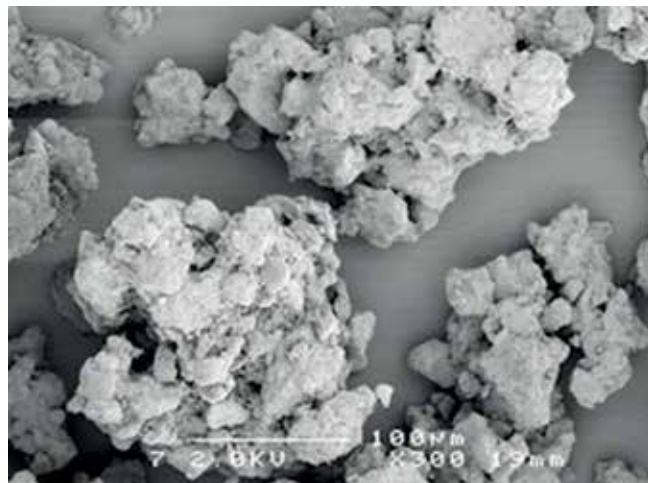


Рис. 1. Сканирующая электронная микрофотография SuperTab® 30GR



Фармацевтическая Производственная Компания

ФАРМВИЛАР

117216, г. Москва
ул. Грина, дом 7
Тел. / факс: (499) 372-13-23
www.pharmvilar.ru

**Наш стиль – безупречное качество,
быстрота и надежность поставок,
индивидуальный подход к каждому клиенту,
высокий уровень обслуживания.**



Ведущий дистрибьютор крупнейших мировых производителей вспомогательных веществ для фармацевтических производств в России и странах СНГ.

**Мы не просто поставляем высококачественное сырье,
мы предлагаем бизнес решение!**

ShinEtsu



DFE pharma

galenIQ™
a brand of beneo



Dr. Paul Lohmann®

High value mineral salts



IMERYS

EVONIK
POWER TO CREATE

CALMAGS



Corbion

Keep creating

**Мы предлагаем полный комплекс услуг
по контрактному производству:**

- таблетки, в том числе шипучие и покрытые оболочкой;
- капсулы;
- саше;
- растительные экстракты (сухие и жидкие);
- растворы, сиропы;
- мягкие лекарственные формы (гели, кремы, мази);
- премиксы.

**Ждем Вас
на нашем стенде A203**

pharmtech
& ingredients

Нам доверяют и нас ценят за качество и надежность!

ГЛАВНОЕ СОБЫТИЕ ЛАБОРАТОРНОЙ ИНДУСТРИИ

LAB XI МЕЖДУНАРОДНАЯ ВЫСТАВКА CompLEX LABCompLEX

АНАЛИТИКА ЛАБОРАТОРИЯ БИОТЕХНОЛОГИИ HI-TECH

При поддержке:



Комитетов Верховной Рады Украины
Министерств и ведомств
Профильных ассоциаций и объединений

Организаторы:



МЕЖДУНАРОДНАЯ ВЫСТАВКА КОМПЛЕКСНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ЛАБОРАТОРИЙ

АНАЛИТИЧЕСКОЕ, ЛАБОРАТОРНОЕ, ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОРУДОВАНИЕ

ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

КОМПЛЕКСНЫЕ РЕШЕНИЯ И УСЛУГИ ДЛЯ ЛАБОРАТОРИЙ

ТОРГОВЫХ МАРОК,
МИРОВЫХ БРЕНДОВ

270

ОКТАБРЬ
2018

35

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ
МЕРОПРИЯТИЙ

ПОСЕТИТЕЛЕЙ

6 500

Украина, Киев

300

ДОКЛАДЧИКОВ

МЕЖДУНАРОДНОЕ УЧАСТИЕ И ПОСЕЩЕНИЕ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ И БИЗНЕС ПРОГРАММЫ,
МАСТЕР-КЛАССЫ НА ДЕЙСТВУЮЩЕМ ОБОРУДОВАНИИ

По вопросам участия в выставке:

+380 (44) 206-10-16

+380 (44) 206-10-97

@lab@lmt.kiev.ua, lab_2@lmt.kiev.ua



По вопросам участия в научно-практической программе:

+380 (44) 206-10-99

@marketing@labcomplex.com

Генеральный
информационный партнер:



Генеральный
интернет-партнер:



www.labcomplex.com

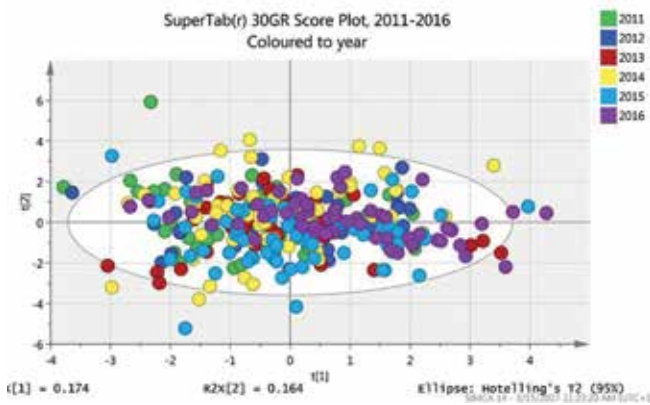


Рис. 2А. График АОК, партии окрашены в соответствии с годом производства

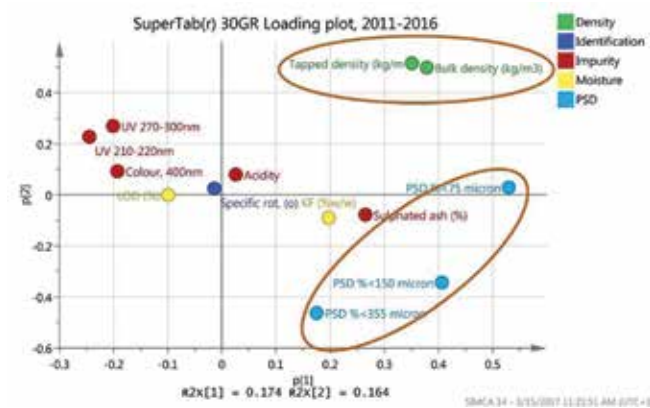


Рис. 2В. График АОК, на котором представлены тестируемые показатели и их положение

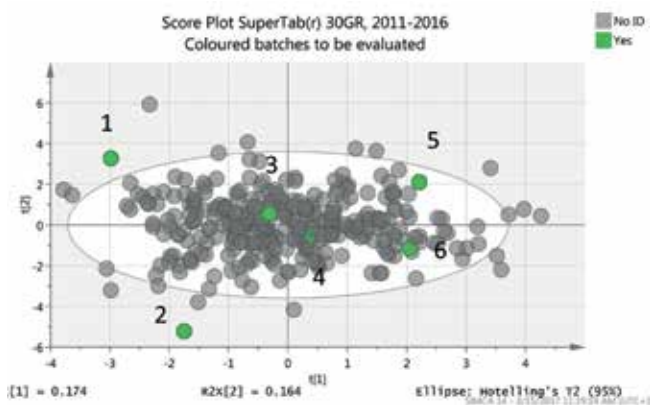


Рис. 2С. График АОК, на котором представлено 6 партий, отобранных для проведения дополнительного анализа

ских партий: 4 партии, находящиеся на границе зоны распределения значений, и 2 партии сравнения, расположенные в центре этой зоны.

В выбранных партиях были проанализированы дополнительные показатели, включая удельную площадь поверхности (по данным BET) и размер частиц по результатам лазерной дифракции в сухом состоя-

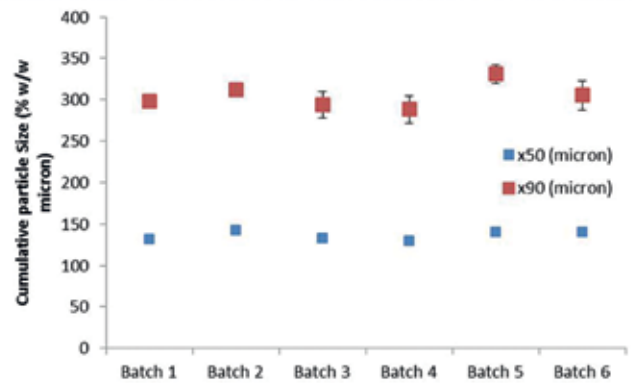


Рис. 3. Результаты лазерной дифракции сухого порошка (Sympatec); каждая точка соответствует среднему для 5 измерений, отрезки соответствуют трем сигмам

нии (Sympatec). Коммерческие партии SuperTab® 30GR прессовали с 0,5 % магния стеарата с двумя разными силами прессования, в результате чего были получены плоские таблетки толщиной 9 мм. Определяли прочность и время разрушения таблеток.

Результаты

На рис. 2А представлен график АОК, на котором партии, произведенные в разные годы, окрашены различными цветами. Величины R1[x] и R2[x] свидетельствуют о малом разбросе. График исходных данных для этой модели АОК (рис. 2В) показывает, что двумя самыми важными основными компонентами являются размер частиц (при анализе на сите) и плотность порошка. Партии разного цвета в значительной степени перекрываются, что указывает на малое колебание показателей. Лишь несколько партий вышли за пределы доверительного интервала 95 % вероятности, что является нормальным с точки зрения статистики. Для дальнейшего анализа были выбраны 4 партии, находящиеся на границе зоны разброса зна-

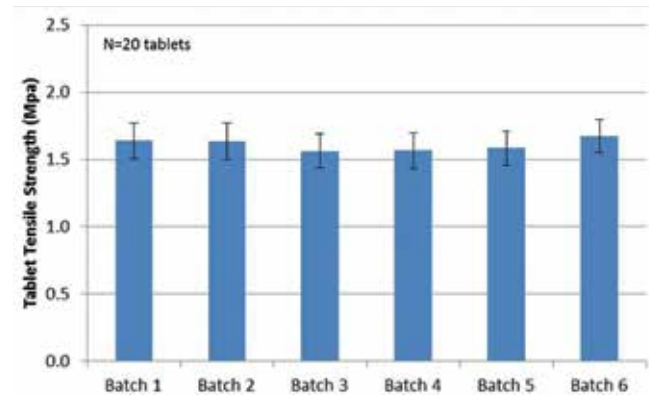


Рис. 4А. Устойчивость таблеток к раздавливанию (МПа) после прессования 6 отобранных партий SuperTab® 30GR с силой 10 кН на установке Rotab с гравиметрической подачей для получения таблеток толщиной 9 мм и массой 250 мг. Отрезки соответствуют стандартному отклонению

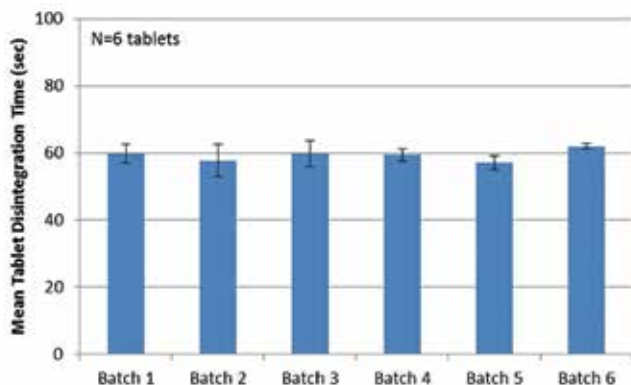


Рис. 4В. Время разрушения таблеток (с) после прессования 6 отобранных партий SuperTab® 30GR с силой 10 кН на установке Rotab с гравиметрической подачей для получения таблеток толщиной 9 мм и массой 250 мг. Отрезки соответствуют стандартному отклонению для 6 таблеток

чений, и 2 партии сравнения, расположенные в центре этой зоны (рис. 2С). Архивные образцы этих партий были подвергнуты дополнительному тестированию.

На рис. 3 приведены значения кумулятивного размера частиц (D50 и D90, мкм) в 6 отобранных партиях при измерении с помощью метода лазерной дифракции в сухом порошке (Sympatec). Видно, что и D50, и D90 имеют очень малый разброс (соответственно 129 – 143 и 285 – 331 мкм). Партии 1, 2, 5 и 6, находящиеся на границе зоны разброса значений, имеют очень малый разброс размера частиц. Плотность после трамбовки и плотность россыпью в 6 партиях колебались в пределах соответственно 540 – 580 и 660 – 710 кг/м³. Удельная площадь поверхности была в пределах 0,28 – 0,32 м²/г.

Большинство потребителей SuperTab® 30GR используют комбинацию размера частиц и плотности как показатели функций текучести и прессуемости порошка вспомогательного вещества при производстве лекарственной формы. Поэтому постоянство физико-химических и функциональных характеристик от партии к партии имеет критическое значение.

На рис. 4А представлены значения прочности таблеток плацебо, полученных из SuperTab® 30GR (97,5 % в/в), Primojel® (2 % в/в) и магния стеарата (0,5 % в/в). Четко видно, что незначительный разброс основных параметров SuperTab® 30GR (размера частиц и плотности) сопровождается очень малым разбросом показателя прессуемости. Время разрушения таблеток представлено на рис. 4В. Из этих данных видно, что таблетки быстро разрушаются (примерно за 60 с), и этот показатель очень слабо варьирует. Данные об измеренных показателях таблеток свидетельствуют о постоянстве функциональных характеристик в тестированном диапазоне. Не обнаружено никакой зависимости характеристик таблеток от размера частиц и плотности порошка в модели АОК. Это

свидетельствует о том, что вспомогательные вещества с низким разбросом параметров от партии к партии, как в случае SuperTab® 30GR, имеют низкий риск вреда, связанного с ошибкой использования, и их можно применить для снижения такого риска при разработке и производстве лекарственных средств.

Закключение

Шесть репрезентативных партий SuperTab® 30GR, отобранных по результатам анализа основных компонентов для оценки риска, показали очень слабое колебание тестируемых параметров или его отсутствие. Учитывая, что в анализ были включены 4 партии, лежащие на границе зоны разброса значений, можно сделать вывод, что SuperTab® 30GR – это очень надежное вспомогательное вещество для прямого прессования. Поэтому влияние колебания показателей SuperTab® 30GR на функциональные и технологические характеристики лекарственных препаратов можно классифицировать как очень слабое. □

Литература

1. Food and Drug Administration. 2003. Final report on pharmaceutical cGMPs for the 21st century – a risk based approach.
2. Yu L. 2008. Pharmaceutical quality by design: product and Process Development, Understanding, and control. Pharm Res 25, 781-791.
3. Q8(R2) Pharmaceutical Development: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human use (ICH); 2009 Available from: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Website_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf

Ждем вас на нашем стенде A203



DFE pharma

Продукцию DFE Pharma можно приобрести у эксклюзивного дистрибьютора компании ЗАО «ФПК ФармВИЛАР».



Контактная информация:

ЗАО «ФПК ФармВИЛАР»
г. Москва, ул. Грина, 7
Тел. / факс: +7 (499) 372-13-23
www.pharmvilar.ru

