

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2019-8-3-45-48>
УДК 615.014



Оригинальная статья/Research article

Подходы к разработке состава таблеток с использованием современного статистического программного обеспечения и концепции Quality-by-Design

А. Н. Голубев¹, Т. Ш. Нгуен¹, А. В. Басевич¹, В. В. Сорокин^{1*}, И. Е. Каухова¹, А. Л. Марченко¹, Е. М. Смирнова¹

¹ – ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, лит. А

*Контактное лицо: Сорокин Владислав В. E-mail: spcra@outlook.com

Статья получена: 19.07.2019. Статья принята к печати: 26.08.2019

Резюме

Введение. Для разработки состава лекарственных препаратов в настоящее время рекомендуется применять современный подход – качество через разработку (quality by design). Одним из методов внедрения данного подхода является использование современного статистического программного обеспечения.

Цель. Целью работы была разработка состава и технологии таблеток с применением программы Minitab (ver. 18), Minitab LLC, США и концепции «quality by design».

Материалы и методы. Для исследования использовалась программа Minitab 18. В программе разрабатывался план эксперимента и проводилась оценка полученных на основании его моделей с помощью методов математической статистики.

Результаты и обсуждение. Проведена разработка состава и технологии таблеток на примере шипучих таблеток с сухим экстрактом растительного происхождения методом прямого прессования с применением концепции «quality by design». Предложены алгоритмы действий по использованию программного пакета Minitab для целей фармацевтической разработки. Построен план эксперимента и сгенерированы модели зависимости показателей качества от состава и технологических параметров [основных критических атрибутов качества (CQA) от критических параметров процесса (CPP)]. Полученные модели проанализированы с помощью статистических инструментов.

Заключение. На основании результатов работы был предложен алгоритм разработки лекарственных препаратов в программе Minitab с использованием концепции quality by design и предложен состав таблеток с сухим экстрактом растительного происхождения.

Ключевые слова: качество через разработку, quality by design, разработка лекарственных препаратов, многофакторный эксперимент, регрессионный анализ.

Конфликт интересов: конфликта интересов нет.

Вклад авторов. Авторы В. В. Сорокин, А. В. Басевич, И. Е. Каухова, А. Л. Марченко, Т. Ш. Нгуен разработали эксперимент, авторы А. Н. Голубев и Е. М. Смирнова провели эксперимент. Все авторы участвовали в обработке данных, обсуждении результатов эксперимента и написании текста статьи.

Для цитирования: Голубев А. Н., Нгуен Т. Ш., Басевич А. В., Сорокин В. В., Каухова И. Е., Марченко А. Л., Смирнова Е. М. Подходы к разработке состава таблеток с использованием современного статистического программного обеспечения и концепции Quality-by-Design. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2019; 8(3): 45–48.

Approaches to the Development of Drugs with the Use of Modern Statistical Software Concepts and Quality-by-Design

Artem N. Golubev¹, Thi S. Nguyen¹, Anna V. Basevich¹, Vladislav V. Sorokin^{1*}, Irina E. Kaukhova¹, Aleksei L. Marchenko¹, Elena M. Smirnova¹

¹ – St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University, 14A, Prof. Popov str., Saint-Petersbourg, 197376, Russia

*Corresponding author: Vladislav V. Sorokin. E-mail: spcra@outlook.com

Received: 19.07.2019. Accepted: 26.08.2019

Abstract

Introduction. The development of the composition of drugs is very difficult and long process. To implement it, it is currently recommended to apply a modern approach – quality through the development of Quality by design. One of the methods for introducing this approach is the use of multifactorial experiments.

Aim. The aim of the work was to develop the composition and technology of effervescent tablets using the Minitab program.

Materials and methods. For the study used the program Minitab (ver. 18.), Minitab LLC, USA. The program created an experiment plan and evaluated those obtained on the basis of its models using regression analysis.

Results and discussion. The composition and technology of effervescent tablets was developed by direct compression using the principles of Quality by design. Algorithms of actions for using the Minitab software package for development are proposed. An experiment plan was constructed and models of the dependence of quality indicators on the composition and technological parameters were generated. The resulting sub-sections were analyzed using regression analysis tools.

Conclusion. Based on the results of the work, the composition of effervescent tablets obtained by direct compression technology, as well as the algorithm of drug development in the Minitab program, was proposed.

Keywords: quality by design, drug development, multifactorial experiment, regression analysis.

Conflict of interest: no conflict of interest.

© Голубев А. Н., Нгуен Т. Ш., Басевич А. В., Сорокин В. В., Каухова И. Е., Марченко А. Л., Смирнова Е. М., 2019

© Golubev A. N., Nguyen T. S., Basevich A.V., Sorokin V. V., Kaukhova I. E., Marchenko A. L., Smirnova E. M., 2019

Contribution of the authors. Authors Vladislav V. Sorokin, Anna V. Basevich, Irina E. Kaukhova, Aleksey L. Marchenko, Thi S. Nguyen developed an experiment, the authors Artem N. Golubev and Elena M. Smirnova conducted an experiment. All authors participated in data processing, discussing the results of the experiment and writing the text of the article.

For citation: Golubev A. N., Nguyen T. S., Basevich A.V., Sorokin V. V., Kaukhova I. E., Marchenko A. L., Smirnova E. M. Approaches to the development of drugs with the use of modern statistical software concepts and Quality-by-Design. *Drug development & registration*. 2019; 8(3): 45–48.

ВВЕДЕНИЕ

Разработка состава лекарственных препаратов очень сложный и долгий процесс. Для его реализации в настоящее время рекомендуется применять современный подход – качество через разработку (quality by design). Данный подход позволяет не только облегчить процесс разработки, но и внедрять основные показатели качества уже на раннем этапе жизни препарата [1]. Использование данного метода невозможно без применения статистических методов, используемых как при самой разработке, так и при обработке результатов экспериментов.

Одним из таких методов является использование многофакторных экспериментов. Многофакторные эксперименты позволяют быстрее производить исследования и учитывать влияние различных факторов на состав и качество лекарственного средства, что в конечном итоге приводит к снижению затрат на разработку и ее продолжительность [2].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Применение концепции «качество через разработку» осуществлялось на примере шипучих таблеток с сухим экстрактом растительного происхождения.

Для разработки плана эксперимента нами использовалась одна из современных статистических программ – Minitab (ver. 18), Minitab LLC, США. Программа позволяет создавать планы эксперимента как для однофакторных, так и для многофакторных экспериментов, а также производить анализ полученных данных с использованием различных инструментов, в том числе регрессионного анализа [3].

Для разработки состава лекарственной формы в программе Minitab возможно использование специального вида плана эксперимента – Mixture Design (дизайн смеси). Данный метод позволяет определить оптимальное соотношение компонентов в смеси, что требуется при разработке составов лекарственных средств. Помимо изменения состава компонентов в программе предусмотрено введение дополнительных переменных в рамках которых могут выступать различные технологические параметры (например, давление прессования, температура сушки вспомогательных материалов) [3].

Для анализа данных нами использовались инструменты регрессионного анализа. Регрессионный анализ – статический метод исследования влияния одной или нескольких независимых переменных $X_1, X_2 \dots X_n$

на зависимую переменную Y [4]. Данный метод позволяет определить:

- зависимость между $X_1, X_2 \dots X_n$ и Y , тем самым, например, отсеять факторы не влияющие на показатели качества
- предсказать значения зависимых переменных с помощью независимых, например, при расчете показателей качества исходя из изменения состава [5].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для создания плана эксперимента предварительно был выбран примерный компонентный состав и предложены границы содержания каждого из компонентов.

Выбор диапазонов для каждого параметра – это самый сложный компонент проектирования эксперимента. В общем, диапазон должен быть не слишком большим и не слишком узким. Если диапазон слишком узкий, то существует риск не увидеть влияние параметра на процесс. Если диапазон будет слишком широк, влияние параметра будет определяться на макроуровне, но может не предоставлять информацию о микроуровне и скрывать влияние других параметров.

Для уменьшения числа экспериментов винная кислота и натрия гидрокарбонат, использующиеся в составе шипучих таблеток, были введены в программу как единый компонент – «шипучая часть».

Также в модели учитывали технологические параметры, которые оказывали наибольшее влияние на качество получаемых таблеток.

Таким образом нами были определены критические параметры процесса (CPP): параметры процесса, изменчивость которого влияет на критический атрибут качества и должен контролироваться для обеспечения требуемого качества процесса [ICH Q8 (R2)]. Границы каждой из рассматриваемых переменных представлены в таблице 1.

После этого в программе Minitab был составлен план эксперимента для определения оптимального состава смеси. Для этого предложен следующий алгоритм:

1. Stat > DOE > Mixture > Create Mixture Design.
2. В поле «Type of Design» выбрать «Extreme vertices».
3. В поле «Number of Components» выбрать количество используемых компонентов (в нашем случае – 3).
4. Выбрать «Designs».
5. Выбрать «Components» и в соответствующие поля ввести наименование компонентов.

- Ввести нижнюю и верхнюю границы для содержания каждого компонента.
- Выбрать «Process Vars».
- В появившемся окне задать дополнительные переменные процесса (в нашем случае «давление прессования» и «влажность крахмала»).
- Задать границы изменения (для прессования Numeric и ввести значения, для степени сухости крахмала – текстовое и ввести «высушенный» и «невысушенный»).
- Провести анализ.

Таблица 1. Граничные значения содержания компонентов и технологических параметров

Table 1. Boundary values of the content of components and technological parameters

Границы содержания компонентов	
Действующее вещество (сухой экстракт)	0,03 г
Шипучая часть	от 85% до 70% от массы таблетки
Крахмал	от 0,75 до 1,5% от массы таблетки
Декстроза	до 100%
Границы технологических параметров	
Давление прессования	От 50 до 300 МПа
Влажность крахмала	Высушенный (1-1,5% влаги) / невысушенный (5-6,5% влаги)

Результатом реализации алгоритма является поле с полученным планом эксперимента. Каждая строка – отдельный эксперимент; здесь указывается масса каждого компонента и технологические параметры проведения процесса.

После составления плана эксперимента в соответствии с ним были получены данные составы. Наработку образцов осуществляли с использованием принципа рандомизации: составы производились в случайном порядке, что помогло «усреднить» неконтролируемые шумовые переменные (скрытые или сторонние переменные).

Полученные образцы были проанализированы по основным критическим атрибутам качества (CQA). В нашем случае это были:

- Проверка прочности на истираемость (Государственная Фармакопея РФ XIV изд. ОФС 1.4.2.0004.15 Истираемость [State Pharmacopeia of Russia 14th edition, OFS 1.4.2.0004.15 Abrasion]).
- Проверка прочности на сжатие (излом) (Государственная Фармакопея РФ XIV изд. ОФС 1.4.2.0011.15 Прочность таблеток на раздавливание [State Pharmacopeia of Russia 14th edition, OFS 1.4.2.0011.15 Crush Strength Tablets]).
- Проверка распадаемости (Государственная Фармакопея РФ XIV изд. ОФС 1.4.1.0015.15 Таблетки [State Pharmacopeia of Russia 14th edition, OFS 1.4.1.0015.15 Tablet]).

В статистическом «жаргоне» CQAs являются ответами (Y), а CPP являются предикторами (X). Анализ данных (поиск зависимости между CQA и CPP) прово-

дился с использованием программы Minitab и функции «регрессионный анализ». Для этого необходимо было осуществить следующую последовательность действий:

- На верхней панели выбрать Assistant > Regression > Optimaze Response.
- В появившемся окне в область «Response variable» внести показатели качества и выбрать целевое значение показателя (например, минимальное время растворения).
- В области «Continuous X Variables» выбрать параметры, которые могут влиять на выбранный ранее показатель качества (содержание каждого компонента, давление прессования, влажность крахмала).
- Данные действия повторяются для каждого из показателей качества.

В результате исполнения данного алгоритма в рабочем окне для каждого из показателей качества имеем:

- Окно оценки полученной модели.
- Варианты составов, наиболее подходящих под заданный критерий.
- Влияние каждой переменной на показатель качества.
- Регрессионное уравнение, позволяющее рассчитать данный показатель для неизученного состава.

При разработке состава и технологии шипучих таблеток проведена оценка каждой из полученных моделей по двум показателям:

- Коэффициенту, оценивающему связь между показателем качества и переменными. Приемлемым считается значение меньше 0,1.
- Коэффициенту регрессии, оценивающему какой процент экспериментальных данных описывается полученной моделью (приемлемым считается значение больше 40%).

Оценка данных, полученных при разработке представлена на рисунке 1.

Наиболее значимым параметром модели считается «распадаемость» или «время растворения» таблетки, так как этот показатель напрямую может быть оценен потребителем. При этом составы, предложенные программой, должны удовлетворять по прочности на сжатие и истирание.

Анализ ожидаемых показателей качества проведен по полученным уравнениям регрессии.

На основании анализа результатов, было установлено, что критериям приемлемости удовлетворяет следующий состав (на одну таблетку): сухой экстракт растительного происхождения – 0,03 г, крахмал кукурузный – 0,0045 г, винная кислота – 0,0537 г, гидрокарбонат натрия – 0,2148 г, декстроза – 0,027 г. Оптимальное давление прессования находится в пределах 200–250 МПа.

При этом исследования показали, что осуществлять предварительное высушивание крахмала не требуется при использовании данного состава и выбранного давления прессования.

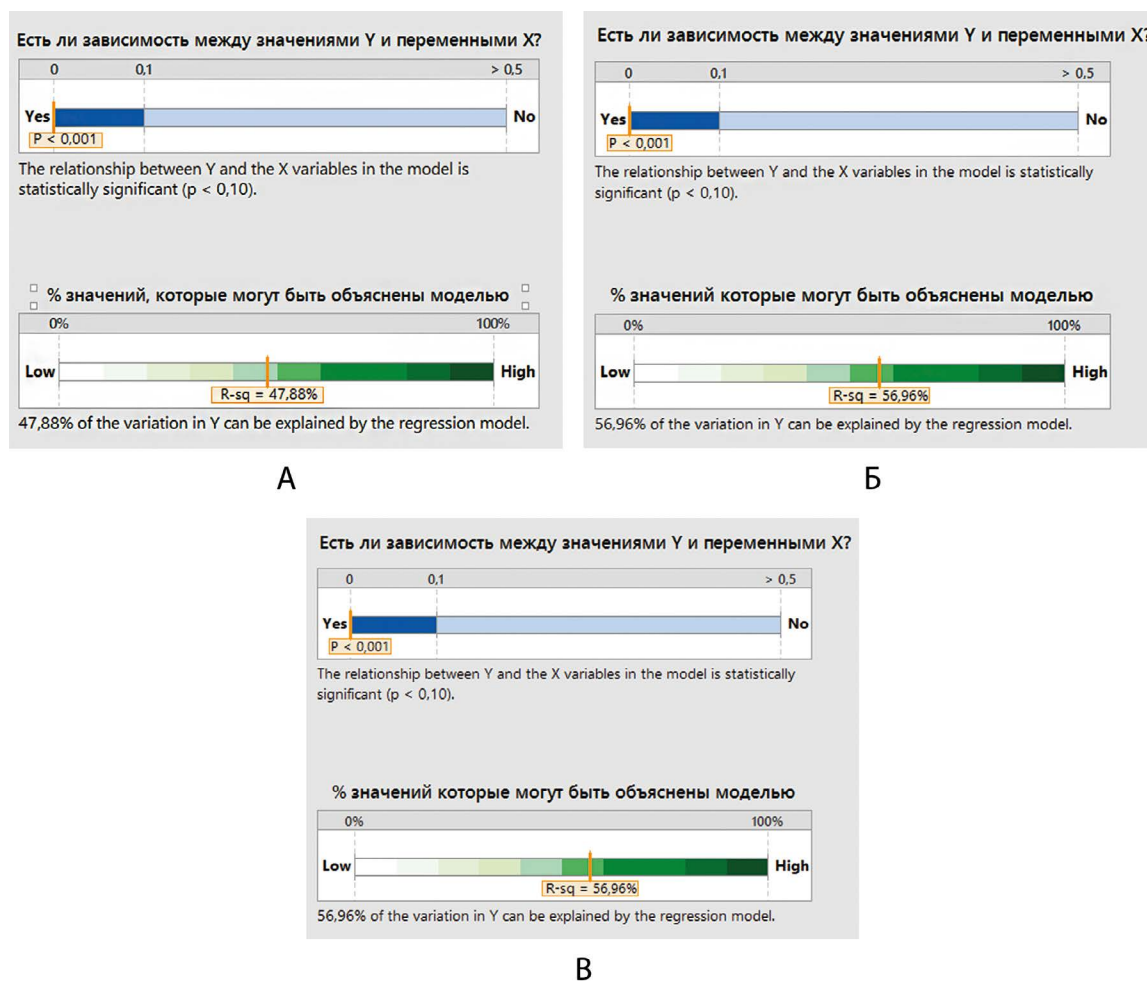


Рисунок 1. Диаграммы оценки полученных моделей (А – модель для прочности на истирание; Б – модель для времени растворения, В – модель для прочности на сжатие)

Figure 1. Evaluation diagrams of the models obtained (А – model for abrasion resistance; Б – model for dissolution time, В-model for compressive strength; В – model for taste)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По итогам исследования представлен алгоритм использования программы статистической обработки данных – Minitab для определения оптимальных соотношений компонентов, при разработке состава шипучих таблеток методом прямого прессования. Показано, что возможно построение математических моделей, описывающих с высокой точностью зависимость технологических свойств таблеток (прочности на сжатие и истирание, распадаемости) от количества вспомогательных веществ и технологических параметров производства.

Разработан состав шипучих таблеток: сухой экстракт – 0,03 г, крахмал кукурузный – 0,0045 г, винная кислота – 0,0537 г, гидрокарбонат натрия – 0,2148 г, декстроза – 0,027 г. Определено оптимальное давление прессования: 200–250 МПа. Установлено, что при выбранном составе вспомогательных веществ и давлении прессования не требуется предварительное высушивание крахмала.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sarwar B., Hasnain M. S. Pharmaceutical Quality by design Principles and applications. *Academic Press*. 2019: 432. DOI: 10.1016/B978-0-12-815799-2.00001-0.
2. Гаи А. Качество на этапе разработки – Quality by Design (QbD) для вспомогательных веществ. *Фармацевтическая отрасль*. 2012; 3(32): 28–30.
3. Kishore K., Surendra M. Reliability analysis with Minitab. *CRC Press*. 2016: 90–101. DOI: 10.1201/b19630-X.
4. Дрейпер Н., Смит Г. Прикладной регрессионный анализ. Множественная регрессия. *Applied Regression Analysis. Диалектика*. 2007: 912.
5. Радченко С. Г. Методология регрессионного анализа: Монография. *Корнийчук*. 2011: 376.

REFERENCES

1. Sarwar B., Hasnain M. S. Pharmaceutical Quality by design Principles and applications. *Academic Press*. 2019: 432. DOI: 10.1016/B978-0-12-815799-2.00001-0.
2. Gay A. Quality at the development stage – Quality by Design (QbD) for excipients. *Pharmaceutical industry*. 2012; 3(32): 28–30 (in Russ.).
3. Kishore K., Surendra M. Reliability analysis with Minitab. *CRC Press*. 2016: 90–101. DOI: 10.1201/b19630-X.
4. Dreyper N., Smith G. Applied regression analysis. Multiple regression. *Applied Regression Analysis. Dialectics*. 2007: 912 (in Russ.).
5. Radchenko S. G. Methodology of regression analysis: Monograph. *Korniychuk*. 2011: 376 (in Russ.).