

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-3-51-58>
УДК 61.45.15



Оригинальная статья/Research article

Разработка таблеток на основе фитосубстанции клевера лугового травы с применением методов планирования эксперимента и инструментов QbD

А. Н. Голубев¹, Т. Ш. Нгуен¹, В. В. Сорокин^{1*}, И. Е. Каухова¹

¹ – ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России), 197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, лит. А

*Контактное лицо: Сорокин Владислав Валерьевич. E-mail: spcpa@outlook.com

ORCID: А. Н. Голубев – <https://orcid.org/0000-0002-6832-6918>; Т. Ш. Нгуен – <https://orcid.org/0000-0002-6758-6152>; В. В. Сорокин – <https://orcid.org/0000-0002-7262-0941>; И. Е. Каухова – <https://orcid.org/0000-0002-0896-6956>.

Статья поступила: 13.07.2020. Статья принята в печать: 26.08.2020. Статья опубликована: 28.08.2020

Резюме

Введение. Качество, наряду с эффективностью и безопасностью, являются ключевыми характеристиками лекарственного препарата. Поэтому важно в рамках фармацевтической разработки закладывать основы для получения качественного продукта и достижения желаемых характеристик продукта. Одним из инструментов, применяемых для этого, является подход «Quality by design» (QbD) – качество через разработку. В руководстве ICH Q8 «Фармацевтическая разработка» он определяется как системный подход к разработке, который начинается с заранее определенных целей и фокусирует внимание на понимании продукта и процесса, а также управлении процессом, основанном на надежных научных данных и управлении рисками по качеству.

Цель. Цель исследования – разработка состава таблеток на основе фитосубстанции клевера лугового травы с применением инструмента QbD с использованием математической модели, связывающей состав таблеток (СМА) с показателями ее качества (СQA).

Материалы и методы. В основе исследования лежала концепция QbD (quality by design) – качество через разработку. Центральным методом проведения процесса разработки был метод design of experiments (планирования эксперимента) с созданием индивидуального дизайна. Планирование эксперимента проводилось в программном пакете JMP Pro 14 (ver.14.3.0), SAS Institute Inc., США. Для оценки рисков в работе применялся метод анализа рисков FMEA (failure mode and effects analysis) – анализ видов и последствий отказов. В качестве методов анализа смеси для таблетирования и самих таблеток выступали тесты: распадаемость таблеток, прочность таблеток на раздавливание, определение гигроскопичности, определение индексов Карра и Хауснера.

Результаты и обсуждение. Проведена разработка состава таблеток на основе фитосубстанции клевера лугового травы, получаемых методом прямого прессования. Для разработки состава таблеток в соответствии с руководством ICH Q8, на первом этапе был составлен «quality target product profile» (целевой профиль качества готового продукта). Для обеспечения свойств, заданных в целевом профиле качества продукта, был подобран компонентный состав разрабатываемых таблеток исходя из выбранной технологии получения и ключевых характеристик как смеси для таблетирования, так и готовой продукции. Оценка риска для состава препарата определила, что количественные содержания 4 вспомогательных веществ, рассматриваются как критические атрибуты качества материалов (СМА). СМА оказывают влияние на критические атрибуты качества (СQA) лекарственной формы, которые определяют эффективность состава. На основании первичного анализа данных были установлены оптимальные границы содержания для каждого компонента. Определены потенциально критические качественные признаки разрабатываемого лекарственного средства (СQA). Получена и проанализирована математическая модель, связывающая критические параметры качества и состав таблеток.

Заключение. На основании математической модели определен оптимальный состав массы для таблетирования и таблеток, получаемых из нее. Рассчитаны показатели качества таблеток, соответствующих выбранному составу, произведена оценка адекватности полученной модели путем сравнения расчетных и реальных показателей. Показано, что погрешность расчетов не превышает 10 %, а предложенный алгоритм оптимизации и полученная на его основе модель может успешно использоваться для оптимизации состава таблеток.

Ключевые слова: планирование эксперимента, разработка лекарственных препаратов, quality by design.

Конфликт интересов: конфликта интересов нет.

Вклад авторов. А. Н. Голубев, Т. Ш. Нгуен – постановка задачи, выполнение практических опытов, обработка результатов; В. В. Сорокин, И. Е. Каухова – постановка задачи, обработка результатов.

Для цитирования: Голубев А. Н., Нгуен Т. Ш., Сорокин В. В., Каухова И. Е. Разработка таблеток на основе фитосубстанции клевера лугового травы с применением методов планирования эксперимента и инструментов QbD. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2020;9(3):51–58. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-3-51-58>

Tablets Development Based on Clover Meadow Grass Phytosubstance Using Design of the Experiment Method and QbD Tools

Artyom N. Golubev¹, Thi S. Nguen¹, Vladislav V. Sorokin^{1*}, Irina E. Kauhova¹

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

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

ORCID: Artyom N. Golubev – <https://orcid.org/0000-0002-6832-6918>; Thi S. Nguen – <https://orcid.org/0000-0002-6758-6152>; Vladislav V. Sorokin – <https://orcid.org/0000-0002-7262-0941>; Irina E. Kauhova – <https://orcid.org/0000-0002-0896-6956>.

Received: 13.07.2020. Revised: 26.08.2020. Published: 28.08.2020

© Голубев А. Н., Нгуен Т. Ш., Сорокин В. В., Каухова И. Е., 2020

© Golubev A. N., Nguen T. S., Sorokin V. V., Kauhova I. E., 2020

Abstract

Introduction. Quality, along with efficacy and safety, are the key characteristics of a drug. Therefore, it is important in frame of pharmaceutical development to lay the foundation for obtaining a quality product and achieving the desired product characteristics. One of the tools used for this is the «Quality by design» approach (QbD) – quality through development. The ICH Q8 «Pharmaceutical development» manual defines it as a systematic approach to development that starts with pre-defined goals and focuses on understanding the product and process, as well as managing the process based on reliable scientific data and quality risk management.

Aim. The aim of the research is to develop the composition of tablets based on clover meadow grass phytosubstance using the QbD tool with application of mathematical model that links the composition of tablets (CMA) with its quality attributes (CQA).

Materials and methods. The research was based on the concept of quality by design/quality through development. The main method for conducting the development process was design of experiments method/experiment planning with creating of individual design. The experiment planning was performed in the software package JMP Pro 14 (ver. 14. 3. 0), SAS Institute Inc., USA. The method of risk analysis-failure mode and effects analysis (FMEA)/analysis of the types and consequences of failures was used for risk assessment in research. As methods of analysis of the tablet mixture and the tablets were used the following tests: disintegration of tablets, crushing strength of tablets, determination of hygroscopicity, determination of Carr's and Hausner index.

Results and discussion. The composition of tablets based on the clover meadow grass phytosubstance obtained by direct pressing was developed. In order to develop the composition of tablets in accordance with the ICH Q8 guidelines, the first step was to create a quality target product profile. To ensure the properties specified in the quality target product profile, the component composition of the developed tablets was selected based on the selected production technology and key characteristics of both the tablet mixture and the finished product. The risk assessment for the product composition determined that the quantitative content of 4 excipients are considered as critical quality attributes of materials (CMA). CMAs affect the critical quality attributes (CQA) of the dosage form, which determine the effectiveness of the composition.

Based on the initial data analysis, optimal content boundaries for each component were established. Potentially critical qualitative characteristics of the drug under development (CQA) were identified. A mathematical model linking critical quality parameters and tablet composition was obtained and analyzed.

Conclusion. Based on a mathematical model, the optimal composition of tablet mixture and tablets obtained from it was determined. The tablets quality indicators corresponding to the selected composition were calculated, and the adequacy of the obtained model was evaluated by comparing calculated and real indicators. It is shown that the calculation error does not exceed 10 %, and the proposed optimization algorithm and the model derived from it can be successfully used to optimize the composition of tablets.

Keywords: design of experiment, drug development, quality by design.

Conflict of interest: no conflict of interest.

Contribution of the authors. Artyom N. Golubev, Thi S. Nguyen – setting the problem, performing practical experiments, processing the results; Vladislav V. Sorokin, Irina E. Kaukhova – setting the problem, processing the results.

For citation: Golubev A. N., Nguen T. S., Sorokin V. V., Kauhova I. E. Tablets development based on clover meadow grass phytosubstance using design of the experiment method and QbD tools. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2020;9(3):51–58. (In Russ.). <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-3-51-58>

ВВЕДЕНИЕ

Качество, наряду с эффективностью и безопасностью, являются ключевыми характеристиками лекарственного препарата. Поэтому важно в рамках фармацевтической разработки закладывать основы для получения качественного продукта и достижения желаемых характеристик продукта. Одним из инструментов, применяемых для этого, является подход «Quality by design» (QbD) – качество через разработку [1, 2]. В руководстве ICH Q8 «Фармацевтическая разработка» он определяется как системный подход к разработке, который начинается с заранее определенных целей и фокусирует внимание на понимании продукта и процесса, а также управлении процессом, основанном на надежных научных данных и управлении рисками по качеству. Согласно данной методологии, фармацевтическая разработка должна включать, как минимум, следующие элементы и фазы:

- определение профиля качественных характеристик лекарственного средства (QTPP);
- выявление потенциально критических качественных признаков лекарственного препарата (критические атрибуты качества – CQA);

- определение критических параметров процесса (CPP);
- определение характеристик фармацевтической субстанции, вспомогательных веществ (критических атрибутов качества материалов – CMA);
- проектировка пространства дизайна (DS) и его оптимизация, определение стратегии контроля (CS) и улучшений [1].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для разработки таблеток на основе клевера лугового травы использовался подход «quality by design» и рекомендации руководства ICH Q8 «Фармацевтическая разработка».

Для проектировки пространства дизайна использовали DoE (Design of Experiments) – планирование эксперимента. Разработка плана эксперимента проводилась в программном пакете JMP Pro 14 (ver.14.3.0), SAS Institute Inc., США. Используем критерий D-оптимальности для определения того, какие входные данные влияют на выходные данные. Критерий D-оптимальности фокусирует внимание на точках на внешних краях проектного пространства, что позво-

ляет подчеркнуть обнаружение входных параметров (СМА), которые связаны с изменениями в выходных параметрах (СQA).

Анализировали следующие показатели готовой продукции:

- 1) распадаемость, которая проводилась в соответствии с ОФС.1.4.2.0013.15 «Распадаемость таблеток и капсул» [3], на тестере распадаемости ZT 220 (ERWEKA GmbH, Германия);
- 2) прочность на раздавливание – в соответствии с ОФС.1.4.2.0011.15 «Прочность таблеток на раздавливание» [3] на тестере прочности ТВН 125 (ERWEKA GmbH, Германия);
- 3) влагопоглощение. Определялось измерением прироста влаги таблетками. Таблетки помещали в стеклянные бюксы (с заранее измеренной массой), закрывали крышкой. Взвешивали бюкс с таблеткой на аналитических весах, с точностью до 4 знака после запятой. После чего бюкс помещали в эксикатор с водой, крышки бюксов открывались. По истечении 6 и 12 часов проводилось взвешивание таблеток. Бюксы закрывали крышками, вынимали из эксикатора и взвешивали с точностью до 4 знака после запятой. Далее производился расчет прироста влаги в процентах по формуле (1), где: масса пустого бюкса; масса бюкса с таблеткой до эксикатора; масса бюкса с таблеткой по истечении 6 и 12 часов.

$$X = \frac{m_3 - m_2}{m_2 - m_1} \quad (1)$$

- 4) сжимаемость порошка, оцениваемая по показателю – число Хауснера (Н) – характеристика сжимаемости порошка. Для расчета использовалась формула, p_y – плотность после уплотнения, p – насыпная плотность до уплотнения.

$$H = \frac{p_y}{p}$$

- 5) сыпучесть порошка – индексу Карра (J). Для расчета использовалась формула [4]:

$$J = 100 \% \cdot \frac{p_y - p}{p_y}$$

Определение плотностей производилось в соответствии с ОФС.1.4.2.0016.15 «Степень сыпучести порошков» [3] на тестере насыпной плотности SVM 121 (ERWEKA GmbH, Германия).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для разработки состава таблеток в соответствии с руководством ICH Q8, на первом этапе был составлен «quality target product profile» (целевой профиль качества готового продукта). В его основу легли показатели качества для таблеток описанные в Государственной фармакопее РФ XIV издания. Для разработки состава и технологии таблеток, на основании опыта разработки, ключевыми выбраны показатели, описанные в таблице 1.

Таблица 1. Целевой профиль качества продукта

Table 1. Quality target product profile

Показатель качества Level of quality	Метод анализа Analysis method	Критерий приемлемости Acceptance criterion
Описание Description	ОФС.1.4.1.0015.15 OFS.1.4.1.0015.15	Двояковыпуклые таблетки от серого до светло-коричневого цвета, без сколов, с ровной, однородной поверхностью Biconvex tablets from gray to light brown, no chips, with a smooth, uniform surface
Прочность на раздавливание Crushing strength	ОФС.1.4.2.0011.15 OFS.1.4.2.0011.15	Не менее 40 Н Not less than 40 N
Распадаемость Disintegration	ОФС.1.4.2.0013.15 OFS.1.4.2.0013.15	Не более 15 минут No more than 15 minutes
Растворение Dissolution	ОФС.1.4.2.0014.15 OFS.1.4.2.0014.15	За 45 минут в среду растворения должно перейти не менее 75 % действующего вещества In 45 minutes, at least 75 % of the active substance must pass into the dissolution medium
Прочность на истираемость Abrasion resistance	ОФС.1.4.2.004.15 OFS.1.4.2.004.15	Потеря в массе до 1 % (прибор 1) Weight loss up to 1 % (device 1)
Индекс Карра Carr index	ОФС.1.4.2.0016.15 и математические расчеты OFS.1.4.2.0016.15 and mathematical calculations	Не более 26 % No more than 26 %
Индекс Хауснера Hausner index	ОФС.1.4.2.0016.15 и математические расчеты OFS.1.4.2.0016.15 and mathematical calculations	не более 1,36 no more than 1.36
Влагопоглощение Moisture absorption	СОП лаборатории SOP laboratory	–

В качестве технологии получения таблеток выбран метод прямого прессования. Для обеспечения свойств, заданных в целевом профиле качества продукта, был подобран компонентный состав разрабатываемых таблеток исходя из выбранной технологии получения и ключевых характеристик как смеси для таблетирования, так и готовой продукции. На основании первичного анализа данных были установлены оптимальные границы содержания для каждого компонента.

Оценка риска для состава препарата определила, что количественные содержания 4 вспомогательных веществ (МКЦ, аэросила, натрия карбоксиметилцеллюлозы, стеарата кальция) рассматриваются как СМА. СМА оказывают влияние на СQA лекарственной формы, которые определяют эффективность состава. Выбранный компонентный состав таблеток, границы варьирования компонентов, а также показатели качества готового продукта, на которые могут значительно влиять используемые вспомогательные вещества, представлены в таблице 2.

Предварительно было определено, что прочность на истираемость ряда модельных таблеток и проч-

ность на раздавливание коррелируют друг с другом, а время растворения 75 % действующего вещества как правило не превышает 1,2–1,5 времени, требующегося для распадаемости таблетки, что вероятно обусловлено ярко-выраженными гидрофильными свойствами сухого экстракта.

Так как в случае получения таблеток с использованием композиций из выбранных вспомогательных веществ показатели «прочность на раздавливание» и «распадаемость» первыми выходят за нормативные границы в случае отклонения, в качестве потенциально критических качественных признаков разрабатываемого лекарственного средства (СQA) использовали следующие показатели: распадаемость, прочность на раздавливание, индексы Карра и Хауснера, влагопоглощение.

Надлежащая распадаемость обеспечивает высвобождение действующего вещества, прочность на раздавливание – внешний вид и устойчивость формы таблетки; низкое влагопоглощение – стабильность лекарственной формы с растительным экстрактом; число Хауснера характеризует сжимаемость порошка; индекс Карра – сыпучесть порошка.

Таблица 2. Оценка влияния компонентов на показатели качества продукции

Table 2. Evaluating the impact of components on product quality indicators

Компонент Component	Назначение Appointment	Оценка влияния на показатели качества продукта Assessment of the impact on product quality indicators	Границы содержания Content boundaries
Высокоочищенный экстракт клевера лугового Highly purified meadow grass clover extract	Действующее вещество, обеспечивает комплексное воздействие на организм The active substance provides a complex effect on the body	-	75 мг (20 % здесь и далее от массы таблетки) 75 mg (20 % hereinafter of the tablet weight)
Микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ) Microcrystalline cellulose (MCC)	Связывающий вещество, определяет прочность и целостность таблетки Binder, determines tablet strength and integrity	Истираемость, прочность на раздавливание, индекс Хауснера Abrasion, crush strength, Hausner index	20–56 %
Лактоза Lactose	Наполнитель и корригент вкуса, предназначен для придания массы таблетки, увеличивает распадаемость Filler and flavoring agent, intended to impart bulk to the tablet, increases disintegration	Распадаемость, растворение Disintegration, dissolution	17,7–52,2 %
Аэросил Aerosil	Антифрикционное вещество, повышает сыпучесть смеси для таблетирования, препятствует прилипанию таблеток к матрице и пуансонам Antifriction agent, increases the flowability of the tableting mixture, prevents the tablets from sticking to the matrix and punches	Однородность массы, однородность дозирования, сыпучесть (индекс Карра) Mass uniformity, dosage uniformity, flowability (Carr index)	1,0–3,0 %
Натрия карбоксиметилцеллюлоза Sodium carboxymethylcellulose	Супердизинтегрант, помогает таблетке быстрее распадаться при контакте с влагой Superdisintegrant, helps the tablet disintegrate faster upon contact with moisture	Распадаемость, растворение Disintegration, dissolution	2–6 %
Стеарат кальция Calcium stearate	Стеарат кальция, опудривающий агент, облегчает выход таблеток из пуансона и повышает сыпучесть смеси для таблетирования Calcium stearate, a dusting agent, facilitates the release of tablets from the punch and improves the flowability of the tableting mix	Однородность массы, однородность дозирования, описание Mass uniformity, dosage uniformity, description	1,1–3 %

Для разработки и оптимизации состава таблеток был разработан следующий алгоритм проектирования в среде JMP:

- 1) используем **DOE > Custom Design (индивидуальный дизайн)**;
- 2) задаем **Responses (ответы)**: вводим **Response Name (наименование отклика)**; **Goal (целевое значение дальнейшей оптимизации)**; **Lower/Upper Limit (максимальный/минимальный предел признака)**;
- 3) в **Factors (факторы)** вводим наименования компонентов, которые планируем изменять и их **Values (границы изменения)**, тип факторов **Continuous (непрерывные)**, тип изменения – **Easy (простое)**. В данном исследовании планируем изменять количество 4 из 6 выбранных компонентов: экстракт, как действующее вещество, не включен в перечень факторов, так как его содержание постоянно, а содержание лактозы будет использоваться в качестве зависимой переменной, и будет вычисляться как остаточная масса после сложения всех компонентов. Масса таблетки принята 375 мг. Заполненное окно факторов представлено на рисунке 1. Существует высокая вероятность того, что изменение выходных данных обусловлено комбинированным эффектом между двумя или более переменными – взаимодействием. В Model (модель) в раскрывающемся списке Interactions (взаимодействия) выбираем 2nd (двойные взаимодействия факторов).

- 4) в **Design Generation (генерирование плана)**, в поле **Number of Replicate Runs (количество повторных прогонов)** – ввели 1; выбираем **User Specified (заданные пользователем)** и используем план из 16 опытов, предложенных программой (рисунок 2)
- 5) далее вводим столбец с содержанием действующего вещества, лактозы и общей массой таблетки, дополнительно для удобства вводим рядом с каждым столбцом процентное содержание компонента в таблетке в процентах (для создания столбца необходимо нажать **Cols (колонки) > New Columns (новая колонка)**, в **Column Name (имя колонки)** ввести имя, остальные настройки по умолчанию);
- 6) так как лактоза является зависимой переменной, ее масса в таблетках рассчитывается, как остаточный компонент. Итоговый план эксперимента представлен на рисунке 3.

Второй этап исследования состоял в получении таблеток согласно плану эксперимента и в их дальнейшем анализе. Для каждого из предложенных составов были получены партии таблеток, которые в дальнейшем анализировались по определенным показателям качества. Данные, полученные в результате анализа, были занесены в таблицу плана и затем на основании полученных данных была построена математическая модель для оптимизации состава.

Для оптимизации состава использовали функции желательности по каждому оцениваемому CQA. Для этого задавались граничные значения и жела-

Имя переменной Name	Тип переменной Role	Вид изменения Changes	Граничные значения Values	
2 Микрористаллическая целлюлоза 2 Microcrystalline cellulose	Непрерывный Continuous	Простой Easy	75	210
4 Аэросил 4 Aerosil	Непрерывный Continuous	Простой Easy	3,8	15
5 Натрия крахмал гликолят 5 Sodium starch glycolate	Непрерывный Continuous	Простой Easy	7,5	22,5
6 Стеарат магния 6 Magnesium stearate	Непрерывный Continuous	Простой Easy	1,1	3

Рисунок 1. Скриншот окна Factors при создании плана

Figure 1. Screenshot of the Factors window when creating a plan

	2 МКЦ 2 MCC	4 Аэросил 4 Aerosil	5 Натрия крахмала гликолят 5 Sodium starch glycolate	6 Стеарат магния 6 Magnesium stearate	Число Хауснера Hausner number	Индекс Карра Carr index	Прочность таблеток Tablet strength	Распадаемость Disintegration	Прирост влагопоглощения 6 ч Increase in moisture absorption 6 h	Прирост влагопоглощения 12 ч Increase in moisture absorption 12 h
1	210	15	7,5	1,1	*	*	*	*	*	
2	210	3,8	22,5	1,1	*	*	*	*	*	
3	75	15	7,5	3	*	*	*	*	*	
4	75	15	22,5	3	*	*	*	*	*	

Рисунок 2. Скриншот фрагмента полученного первичного плана

Figure 2. Screenshot of a fragment of the received primary plan

	1 Экстракт клевера (мг/табл.) 1 Clover extract (mg/tab.)	1 Экстракт клевера (%) 1 Clover extract (%)	2 МКЦ (мг/табл.) 2 MCC (mg/tab.)	2 МКЦ (%) 2 MCC (%)	3 Лактоза (мг/табл.) 3 Lactose (mg/tab.)	3 Лактоза (%) 3 Lactose (%)	4 Аэросил (мг/табл.) 4 Aerosil (mg/tab.)	4 Аэросил (%) 4 Aerosil (%)	5 Натрия крахмала гликолят (мг/табл.) 5 Sodium starch glycolate (mg/tab.)	5 Натрия крахмала гликолят (%) 5 Sodium starch glycolate (%)	6 Стеарат магния (мг/табл.) 6 Magnesium stearate (mg/tab.)	6 Стеарат магния (%) 6 Magnesium stearate (%)	Масса таблетки Tablet weight
1	75	20	210	56	66,4	177,7	15	4	7,5	2	1,1	0,29	375
2	75	20	75	20	195,7	52,2	3,8	1,01	22,5	6	3	0,8	375
3	75	20	210	56	51,4	13,7	15	4	22,5	6	1,1	0,29	375
4	75	20	210	56	60,7	16,2	3,8	1,01	22,5	6	3	0,8	375
5	75	20	75	20	201,4	53,7	15	4	7,5	2	1,1	0,29	375
6	75	20	75	20	212,6	56,7	3,8	1,01	7,5	2	1,1	0,29	375
7	75	20	210	56	75,7	20,2	3,8	1,01	7,5	2	3	0,8	375
8	75	20	210	56	62,6	16,7	3,8	1,01	22,5	6	1,1	0,29	375
9	75	20	75	20	199,5	53,2	15	4	7,5	2	3	0,8	375
10	75	20	75	20	197,6	52,7	3,8	1,01	22,5	6	1,1	0,29	375
11	75	20	75	20	210,7	56,2	3,8	1,01	7,5	2	3	0,8	375
12	75	20	142,5	38	131,05	34,9	9,4	2,51	15	4	2,053	0,55	375
13	75	20	75	20	184,5	49,2	15	4	22,5	6	3	0,8	375
14	75	20	210	56	77,6	20,7	3,8	1,01	7,5	2	1,1	0,29	375
15	75	20	210	56	64,7	17,2	15	4	7,5	2	3	0,*	375
16	75	20	75	20	186,4	49,7	15	4	22,5	6	1,1	0,29	375

Рисунок 3. План эксперимента

Figure 3. Plan of experiment

тельность (desirability). Задавали максимальное, минимальное и целевое (желательное) значение показателя, соответствующие им параметры функции желательности, а также «значимость» (на основе проведенного анализа рисков) рассматриваемого показателя CQA (чем больше введенное значение, тем выше его важность для алгоритмов модели).

На рисунке 4 показана суммарная оценка полученной модели. Из анализа данной диаграммы, можно сделать вывод, что на рассматриваемые критические атрибуты качества таблеток (показатели CQA) оказывают значительное влияние содержания МКЦ, натрия крахмала гликолята, их взаимодействие, а также взаимодействие МКЦ с аэросилом.

Проведена оценка адекватности полученной модели с помощью графиков «Actual by Predicted Plot» (показывает разброс данных относительно корреляционной прямой) и числу Rsq (описывает модель с точки зрения точности), которая показала, что все составляющие модели адекватны.

Для непосредственного вывода оптимального состава использовали графики Prediction Profile (профиль прогнозирования), на которых отражается влияние каждого компонента на каждый показатель

CQA. Для нахождения оптимального состава в меню Prediction Profile, подменю Optimization and desirability (оптимизация и желательность), выбирали Maximize Desirability (максимальная желательность). Полученный в результате оптимизации состав представлен в таблице 3. Прогнозируемые показатели качества таблеток, полученных из данного состава, представлены в таблице 4.

Таблица 3. Состав смеси для таблетирования

Table 3. The composition of the mixture for tableting

Состав на одну таблетку, мг Composition for one tablet, mg					
Действующее вещество (фитосубстанция клевера лугового) Active ingredient (phytostubstance of meadow clover)	МКЦ MCC	Лактоза Lactose	Аэросил Aerosil	Натрия крахмала гликолят Sodium starch glycolate	Стеарат магния Magnesium stearate
75	170,14	91,26	15	22,5	1,1
ИТОГО: 375 TOTAL: 375					

Отчет о влиянии переменных			
Исходные данные	LogWorth		PValue
2 Микрористаллическая целлюлоза (мг/табл.) (75; 210)	3,244		0,00057
5 Натрия крахмал гликолят (мг/табл.) (7,5; 2,25)	1,787		0,01634
2 Микрористаллическая целлюлоза (мг/табл.) * 4 Аэросил (мг/табл.)	1,396		0,04014
2 Микрористаллическая целлюлоза (мг/табл.) * 5 Крахмал гликолят натрия (мг/табл.)	1,350		0,04469
2 Микрористаллическая целлюлоза (мг/табл.) * 6 Стеарат магния (мг/табл.)	1,285		0,05182
4 Аэросил (мг/табл.) * 6 Стеарат кальция (мг/табл.)	1,147		0,07129
5 Крахмал гликолят натрия (мг/табл.) * 6 Стеарат кальция (мг/табл.)	0,854		0,13994
4 Аэросил (мг/табл.) * 5 Крахмал гликолят натрия (мг/табл.)	0,842		0,14388
4 Аэросил (мг/табл.) (3; 8; 15)	0,786		0,16383
6 Стеарат кальция (мг/табл.) (1; 1; 3)	0,262		0,54749

Рисунок 4. Скриншот суммарной оценки модели

Effect summary			
Source	LogWorth		PValue
2 Microcrystalline cellulose (mg/tab.) (75; 210)	3,244		0,00057
5 Sodium starch glycolate (mg/tab.) (7,5; 2,25)	1,787		0,01634
2 Microcrystalline cellulose (mg/tab.) * 4 Aerosil (mg/tab.)	1,396		0,04014
2 Microcrystalline cellulose (mg/tab.) * 5 Sodium starch glycolate (mg/tab.)	1,350		0,04469
2 Microcrystalline cellulose (mg/tab.) * 6 Magnesium stearate (mg/tab.)	1,285		0,05182
4 Aerosil (mg/tab.) * 6 Calcium stearate (mg / tab.)	1,147		0,07129
5 Sodium starch glycolate (mg/tab.) * 6 Calcium stearate (mg / tab.)	0,854		0,13994
4 Aerosil (mg/tab.) * 5 Sodium starch glycolate (mg/tab.)	0,842		0,14388
4 Aerosil (mg/tab.) (3; 8; 15)	0,786		0,16383
6 Calcium stearate (mg/tab.) (1; 1; 3)	0,262		0,54749

Figure 4. Screenshot of the total model rating

Таблица 4. Оптимальный состав и его ожидаемые характеристики

Table 4. The selected optimal composition and its expected characteristics

Показатель качества (CQA) Quality Score (CQA)	Критерий приемлемости Acceptance criterion	Прогнозируемый Projected	Полученный (реальный) Received (real)	Отклонение, % Deviation, %
Прочность таблеток на раздавливание, Н Crushing strength of tablets, N	Не менее 40 Н Not less than 40 N	196	178	10 %
Истираемость таблеток Abrasion of tablets	Потеря в массе не должна превышать 1 % Weight loss should not exceed 1 %	–	0,2	–
Распадаемость, мин Disintegration, min	Не более 15 минут No more than 15 minutes	14	13	8 %
Растворение, мин Dissolution, min	Не более 45 минут No more than 15 minutes	–	24	–
Прирост влагопоглощения через 6 часов, % Increase in moisture absorption after 6 hours, %	–	2,33	2,51	8 %
Прирост влагопоглощения через 24 часа, % Increase in moisture absorption after 24 hours, %	–	7,52	7,73	3 %
Индекс Карра Carr index	Не более 26 % Not more than 26 %	25,7	25,0	3 %
Индекс Хауснера Hausner index	Не более 1,36 No more than 1.36	1,35	1,32	3 %

Далее были получены таблетки соответствующего состава. Проведен их анализ по показателю качества (таблица 4). Оценено отклонение прогнозируемой величины CQA от расчетной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования рассмотрено влияние количества вспомогательных веществ на критические показатели качества таблеток: построена математическая модель, связывающая состав таблетки с показателями качества разрабатываемого лекарственного средства, выделены как CQA.

Определен оптимальный состав массы для таблетирования и таблеток, получаемых из нее, исходя из построенной модели. Рассчитаны показатели качества таблеток, соответствующих выбранному составу, произведена оценка адекватности полученной модели путем сравнения расчетных и реальных показателей. Показано, что погрешность расчетов не превышает 10%, а предложенный алгоритм опти-

мизации и полученная на его основе модель может успешно использоваться для оптимизации состава таблеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. ICH Q8 Pharmaceutical development. Available at: <http://www.ich.org>.
2. 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. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2019-8-3-45-48>.
3. Государственная фармакопея XIV издания.

REFERENCE

1. ICH Q8 Pharmaceutical development. Available at: <http://www.ich.org>.
2. Golubev A. N., Nguyen T. S., Basevich A. V., Sorokin V. V., Kauhova 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. *Razrabotka i registraciya lekarstvennyh sredstv = Drug development & registration*. 2019;8(3):45–48. (In Russ.). Doi: <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2019-8-3-45-48>.
3. State Pharmacopoeia Russian Federation XIV edition. (In Russ.).