

1 – Казанский
государственный
медицинский университет
420012, Россия, г. Казань,
ул. Бутлерова, 49

2 – ОАО
«Татхимфармпрепараты»
420091, Россия, г. Казань,
ул. Беломорская, 260

3 – Казанский
национальный
исследовательский
технологический
университет,
420015, Россия, г. Казань,
ул. Карла Маркса, 68

1 – Kazan State Medical
University, 49, Butlerova str.,
Kazan, 420012, Russia

2 – OJSC «Tatchempharm-
preparaty», 260,
Belomorskaya str., Kazan,
420091, Russia

3 – Kazan National Research
Technological University, 68,
Karl Marx str., Kazan, 420015,
Russia

* адресат для переписки:
E-mail: zimsve@yandex.ru
Тел.: 8 (843) 521 44 96

АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА И ПАРАМЕТРОВ ПРОЦЕССА ПРОИЗВОДСТВА СИРОПА АМБРОКСОЛА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ СТАТИСТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ

С.Н. Егорова^{1*}, М.Р. Мцариашвили², В.А. Севодин², С.Ю. Гармонов³

Резюме. Для мониторинга стабильности процессов производства и качества сиропа амброксола использована процедура проведения обзора качества, которая является естественным продвижением производителями системы качества. Проведен обзор качества сиропа амброксола при помощи построения контрольных карт Шухарта. Оценена воспроизводимость и стабильность процесса производства лекарственного препарата относительно заданных параметров.

Ключевые слова: амброксол, обзор качества, контрольные карты, статистические методы, контроль качества.

ANALYSIS OF QUALITY INDICATORS AND PARAMETERS OF SYRUP AMBROXOL PRODUCTION USING STATISTICAL METHODS

S.N. Egorova^{1*}, M.R. Mtsariashvili², V.A. Sevodin², S.Yu. Garmonov³

Abstract. The quality review procedure, which is an essential improvement of the quality system by manufacturers, was used for monitoring the stability of the production process and quality of Ambroxol syrup. The quality review of Ambroxol syrup was carried out, using Shewhart's control charts. Reproducibility and stability of the manufacturing process of the drug product were evaluated with respect to a set of parameters.

Keywords: Ambroxol, quality review, control charts, statistical methods, quality control.

ВВЕДЕНИЕ

Обзор качества продукта (ОК) – это регулярная периодическая или постоянно проводимая оценка качества всех зарегистрированных лекарственных препаратов (ЛП) (включая препараты, предназначенные исключительно для экспорта), которая проводится для подтверждения приемлемости утвержденного производственного процесса, для выявления любых тенденций, а также для выявления возможных улучшений процесса и продукта [1].

При составлении ОК данные, полученные при контроле качества серии или продукта, должны обрабатываться и анализироваться с использованием соответствующих статистических методов (контрольные карты, временные ряды, диаграммы и т.п.) [2].

В связи с этим целью настоящего исследования явилось проведение обзора качества сиропа амброксола при помощи построения контрольных карт Шухарта и оценка воспроизводимости и стабильнос-

ти процесса производства ЛП относительно заданных параметров.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен статистический анализ показателей качества и процессов производства 48 товарных серий ЛП Амброксол, сироп 3 мг/мл, 100 мл производства ОАО «Татхимфармпрепараты» (ЛП 000899-181011) с использованием метода контрольных карт, построенных при помощи Microsoft Excel. Использовалась «классическая» пара контрольных карт Шухарта – карты индивидуальных значений (X-карты) и карты скользящих (MR-карты). Анализ процесса включал этап сбора исходных данных для оценки изучаемого процесса по показателям качества. Далее следовала обработка данных с их упорядочением, вычислением статистических характеристик, построением контрольных карт с контрольными границами [3–5]. Затем осуществлялся непосредственный анализ контрольных карт, формировались выводы и общее заключение.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Рассмотрены наиболее значимые показатели качества ЛП и параметры технологического процесса производства ЛП Амброксол, сироп 3 мг/мл, 100 мл.

Показатели качества нерасфасованной и готовой продукции

Контрольные карты для нерасфасованной и готовой продукции были проанализированы по следующим показателям качества: pH, плотность, количественное содержание амброксола гидрохлорида, количественное содержание натрия бензоата.

Распределение значений показателей качества сиропа амброксола pH и плотность сосредоточены в контрольных границах $\pm 3\sigma$ и характеризуются стабильностью.

В то же время распределение значений количественного содержания амброксола гидрохлорида и натрия бензоата в нерасфасованной продукции нестабильно по разбросу и положению среднего (рисунки 1, 3).

Так, среднее значение показателя «количественное содержание амброксола гидрохлорида» в ЛП Амброксол, сироп 3 мг/мл, 100 мл составляло 2,95 мг/мл. Анализ X-карт (рисунок 1) показывает, что несколько серий ЛП (16, 17, 18, 21) находятся непосредственно на верхней границе допуска, а также выходят за контрольные границы $\pm 3\sigma$.

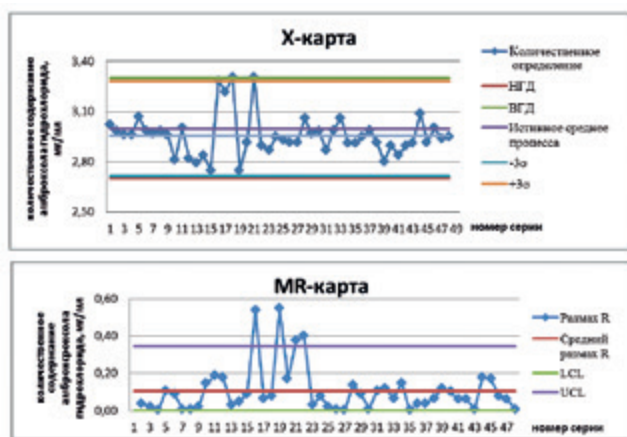


Рисунок 1. X- и MR-карты распределения значений количественного содержания амброксола гидрохлорида в нерасфасованной продукции

После повторных перемешиваний сиропа и контроля качества указанные серии соответствовали всем требованиям НД.

Анализ контрольных карт готовой продукции показал, что распределение значений количественного содержания амброксола гидрохлорида нестабильно по разбросу: среднее значение составляет – 2,9 мг/мл, что несколько ниже среднего значения спецификации, но входит в границы допуска. Характер распределения количественного содержания амброксола гидрохлорида в готовой продукции идентичен распределению в нерасфасованной продукции. Те же серии, что и в нерасфасованной продукции, находятся на верхней границе допуска (18, 21, 17).

На приведенной категоризованной диаграмме размаха количественного содержания амброксола гидрохлорида (рисунок 2) наблюдаются незначительные различия между средними значениями подгрупп «нерасфасованная продукция» и «расфасованная продукция».

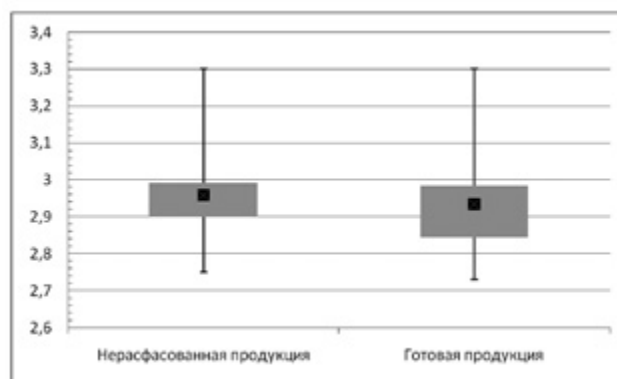


Рисунок 2. Категоризованная диаграмма размаха количественного содержания амброксола гидрохлорида

Внутригрупповая изменчивость значений показателя «количественное содержание амброксола гидрохлорида» в готовой продукции больше внутригрупповой изменчивости данного показателя в нерасфасованной продукции. Различия между максимальными значениями, а также минимальными значениями в подгруппах не наблюдаются; между средними значениями достоверные статистические различия отсутствуют.

Среднее значение распределения показателя «количественное содержание натрия бензоата» смещено относительно номинала (5,0 мг/мл) и составляет 4,95 мг/мл (рисунок 3).

X-карта свидетельствует о том, что процесс нестабилен по разбросу, изменчивость высокая, присутствуют серии, выходящие за границы $\pm 3\sigma$, которые практически совпадают с границами допуска, в связи с высокой изменчивостью показателя, о чем свидетельствует MR-карта.

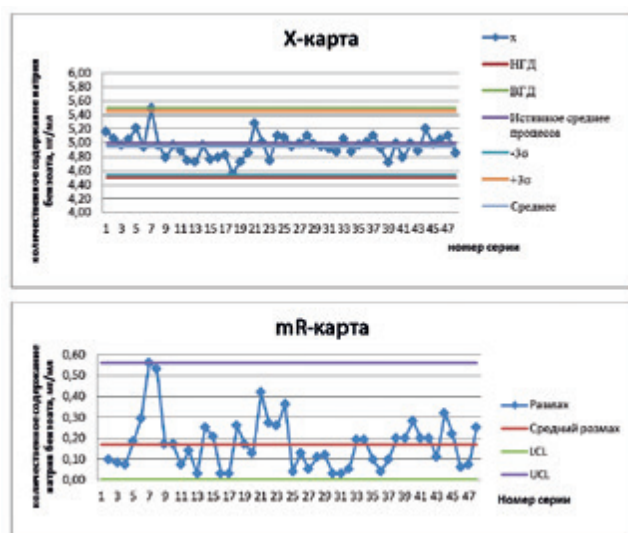


Рисунок 3. X- и MR-карты распределения значений количественного содержания натрия бензоата в нерасфасованной продукции

Характер распределения количественного содержания натрия бензоата в готовой продукции идентичен распределению в нерасфасованной продукции (рисунок 4).

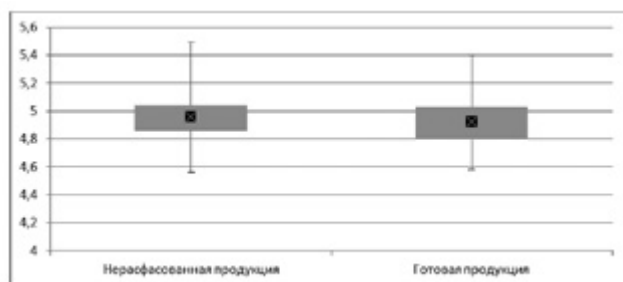


Рисунок 4. Категоризованная диаграмма размаха количественного содержания натрия бензоата

Внутригрупповая изменчивость значений показателя «количественное содержание натрия бензоата» в готовой продукции больше внутригрупповой изменчивости данного показателя в нерасфасованной продукции. Наблюдаются незначительные различия между максимальными значениями; между минимальными значениями подгрупп различия не наблюдаются. Между средними значениями достоверные статистические различия отсутствуют.

Качество исходного сырья

За исследуемый период проанализированы показатели качества 8 поставок амброксола гидрохлорида от производителя «Шилпа Медикер Лимитед», Индия, 4 поставки натрия бензоата от производителя Emerald Performance Materials, Нидерланды, 9 поставок

сорбитола от производителя ООО «Компания «Сладкий мир», Россия, 5 поставок лимонной кислоты моногидрата от производителя WEIFANG ENSIGN INDUSTRY CO. LTD, Китай, 6 поставок натрия цитрата пентасеквигидрата от производителя ЗАО «Унихим», Россия (из них две поставки не соответствовали требованиям НД по показателю внешний вид и были возвращены производителю), 12 поставок 1,2-пропиленгликоля от производителя THE DOW CHEMICAL COMPANY, Германия, и INEOS, Германия, 4 поставки сырья рибофлавина от производителя «ДСМ Нутришнл Продактс ГмбХ», Германия, 6 поставок ароматизатора фруктового (эссенция ароматическая пищевая) от производителя ООО «Комбинат химико-пищевой ароматики», Россия.

Установлено, что за исследуемый период качество исходного сырья удовлетворительно и соответствует требованиям нормативной документации (НД). Все показатели стабильны и имеют низкую изменчивость.

На рисунках 5, 6 представлены графики распределения значений показателя «количественное содержание амброксола гидрохлорида» и «количественное содержание натрия бензоата» относительно границ допуска.

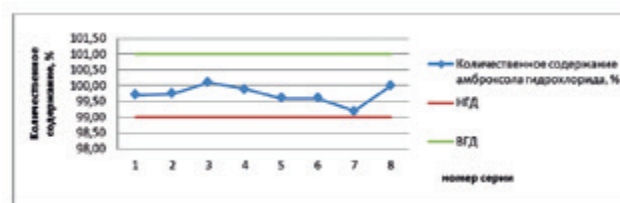


Рисунок 5. График распределения значений показателя «количественное содержание амброксола гидрохлорида» относительно границ допуска

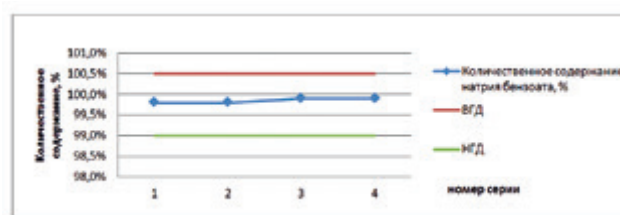


Рисунок 6. График распределения значений показателя «количественное содержание натрия бензоата» относительно границ допуска

В результате анализа досье на серии ЛП зависимость количественного содержания амброксола гидрохлорида и количественного содержания натрия бензоата в сиропе от поставщика, даты поставки, номера партии, количества загружаемого сырья не выявлена.

Параметры процесса производства

Процесс производства сиропа амброксола состоит из следующих технологических стадий: приготовление раствора рибофлавина в 1,2-пропиленгликоле, приготовление раствора сорбитола, приготовления амброксола сиропа 3 мг/мл, фильтрация амброксола сиропа 3 мг/мл.

Приготовление раствора рибофлавина проводят в реакторе, осуществляя растворение в 1,2-пропиленгликоле. Содержимое перемешивают от 10 до 20 мин.

Приготовление раствора сорбитола осуществляют в реакторе с загруженным объемом воды очищенной. Отвешенное количество сорбитола загружают в реактор при температуре воды от 30 до 50 °С. Содержимое реактора перемешивают и доводят до кипения. Раствор сорбитола готовят при температуре не более 110 °С от 15 до 20 мин.

На стадии приготовления амброксола сиропа осуществляется смешение охлажденного до (90–70) °С раствора сорбитола с раствором рибофлавина в 1,2-пропиленгликоле. Перемешивание осуществляют в течение 15–20 мин. При охлаждении содержимого реактора до температуры (50–70) °С осуществляется загрузка натрия бензоата. Перемешивание производится до полного растворения кристаллов натрия бензоата. При температуре содержимого реактора (50–70) °С осуществляется загрузка натрия цитрата пентосесквигидрата. Перемешивание производится до полного растворения кристаллов. Содержимое реактора охлаждают до температуры (40–35) °С и загружают амброксола гидрохлорид, перемешивают до полного растворения и добавляют кислоты лимонную моногидрат при температуре содержимого реактора не более 40 °С. При постоянном перемешивании в реактор добавляется ароматизатор фруктовый при температуре содержимого реактора не более 30 °С. Перемешивание полученного амброксола сиропа осуществляют в течение 30–40 мин.

В соответствии с требованиями НД на каждой стадии процесса производства сиропа амброксола определены контрольные точки.

Для улучшения процесса в отношении уменьшения разброса значений количественного содержания амброксола гидрохлорида проанализированы параметры «температура загрузки амброксола» и «время перемешивания» на различных технологических стадиях.

Температура загрузки амброксола гидрохлорида должна находиться в интервале (35–40) °С. В результате анализа контрольных карт установлено, что распре-

деление значений сосредоточено на верхней границе спецификации, процесс является стабильным.

При растворении ингредиентов в НД указан интервал значений рекомендуемого времени перемешивания, определенный экспериментально при проведении опытных загрузок; полнота растворения определяется визуально.

В качестве примера растворения вспомогательных веществ на рисунке 7 представлены X- и MR-карты распределения значений времени перемешивания на стадии приготовления раствора рибофлавина в 1,2-пропиленгликоле (10–20 мин согласно НД).

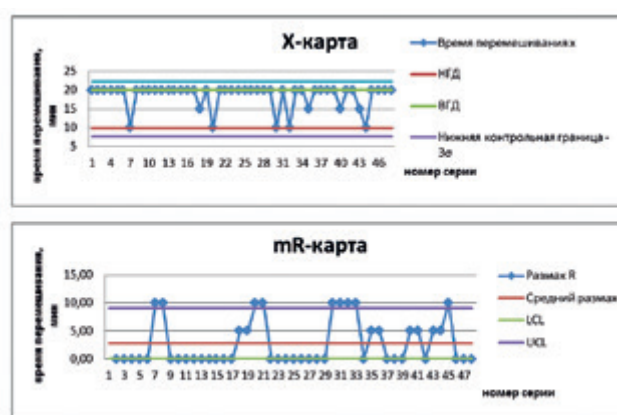


Рисунок 7. X- и MR-карты распределения значений времени перемешивания раствора рибофлавина в 1,2-пропиленгликоле

Распределение значений времени перемешивания раствора рибофлавина в 1,2-пропиленгликоле характеризуется большим разбросом, значения расположены как на нижней границе спецификации, так и на верхней, при этом не выходят за границу спецификации.

После загрузки всех вспомогательных веществ в амброксола в НД регламентировано время перемешивания сиропа – 30–40 мин (определено экспериментально по достижению полноты растворения ингредиентов). Установлено, что распределение значений нестабильно, сосредоточено на нижней и верхней границе спецификации, характеризуется большим разбросом (рисунок 8).

Таким образом, в результате обработки данных результатов анализа ЛП Амброксол, сироп 3 мг/мл, 100 мл выявлена тенденция к нестабильности по разбросу показателя качества «количественное определение». Для выявления причин тренда и возможных улучшений продукта построена причинно-следственная диаграмма Исикавы (рисунок 9).

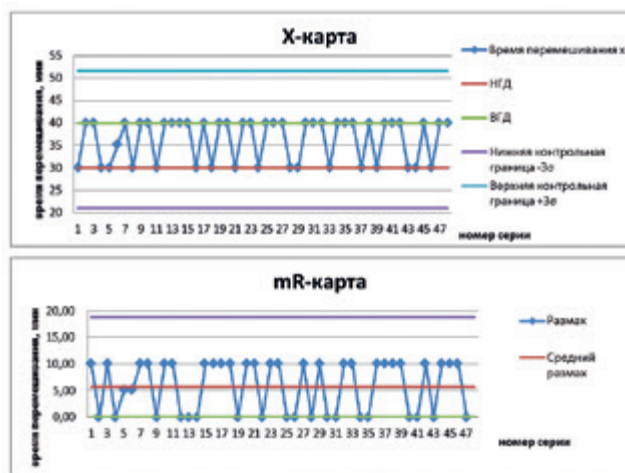


Рисунок 8. X- и MR-карты распределения значений времени перемешивания амброксола сиропа

При построении причинно-следственной диаграммы Исикавы было выявлено значительное влияние визуального определения полноты растворения на изменчивость показателя качества «количественное определение». После проведения контрольных загрузок и экспериментального определения времени перемешивания, необходимого для обеспечения полноты растворения ингредиентов, были внесены изменения в НД. Время перемешивания после загрузки натрия бензоата рекомендовано не менее 20 мин, после загрузки амброксола гидрохлорида – не менее 1,5 ч.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный при помощи контрольных карт Шухарта обзор качества свидетельствует о том, что процесс производства сиропа амброксола воспроизво-

дим, однако вариабельность показателя качества «количественное содержание амброксола» и «количественное содержание натрия бензоата» высокая. Для стабилизации показателей качества готовой продукции и исключения субъективности оценки полноты растворения рекомендовано регламентировать значения времени перемешивания на стадии приготовления амброксола сиропа 3 мг/мл после загрузки каждого ингредиента.

ЛИТЕРАТУРА

1. А.В. Александров. Проведение периодического обзора качества лекарственных препаратов // Промышленное обозрение. 2008. № 5. URL: http://archive.promoboz.com/n5_10/28-30.pdf (дата обращения 15.07.2016).
2. Приказ Министерства промышленности и торговли от 14 июня 2013 г. № 916 «Об утверждении Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств».
3. С.И. Солонин. Метод контрольных карт: учебное пособие. – Екатеринбург: ЦНОТ ИТОО УрФУ, 2014. 213 с.
4. Статистические методы. Контрольные карты. Часть 1. Общие принципы [Текст]: ГОСТ Р ИСО 7870-1-2011. Введ. 2011-11-09 – М.: Стандартиформ, 2012.
5. Статистические методы. Контрольные карты. Часть 2. Контрольные карты Шухарта [Текст]: ГОСТ Р ИСО 7870-2-2015. Введ. 2015-10-06 – М.: Стандартиформ, 2015.



Рисунок 9. Диаграмма Исикавы X- и MR-карты распределения значений времени перемешивания амброксола сиропа