

УДК 615.072

**СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВОСПРОИЗВОДИМОСТИ И КОМПЛЕКСНАЯ
ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ПРОИЗВОДСТВА РАСТВОРА АЛЬБУМИНА (100 МГ/МЛ)
ПО РЕЗУЛЬТАТАМ КОНТРОЛЯ 10 ПРОМЫШЛЕННЫХ СЕРИЙ**

В.А. Грабок, 5 курс

Научный руководитель – **Е.И. Приловская**, старший преподаватель
Полесский государственный университет

Переход фармацевтической отрасли Республики Беларусь на стандарты GMP обуславливает трансформацию стратегий обеспечения качества: от реактивного контроля готовых форм к превентивному управлению стабильностью технологических процессов. В производстве биологических лекарственных средств, таких как инфузионный раствор альбумина (100 мг/мл), внедрение проактивных методов контроля критически важно. Это связано с необратимостью технологических отклонений на промежуточных этапах, которые напрямую детерминируют безопасность конечного продукта и минимизацию рисков для пациентов [1 с. 9 – 16; 2, с. 19 – 21].

Несмотря на соответствие серий альбумина требованиям нормативной документации, стандартные методы контроля не позволяют идентифицировать латентные тренды и систематический дрейф параметров, находящихся внутри полей допусков. Подобные колебания могут свидетельствовать о скрытой дестабилизации технологического процесса. Использование контрольных карт Шухарта обеспечивает переход от ретроспективной оценки качества к прогностическому моделированию состояния технологической системы. В данной работе представлен интегрированный подход, сочетающий фармакопейный анализ со статистической оценкой критических показателей качества, что формирует научно-методическую базу для проактивного управления производством и укрепления конкурентных позиций отечественных препаратов плазмы крови [3, с. 289 – 290].

Системная оценка качества готовой формы препарата “Альбумин, раствор для инфузий 100 мг/мл” на основе анализа десяти последовательных промышленных серий. Исследование предполагает интеграцию физико-химических и биологических методов контроля со статистическим анализом стабильности и воспроизводимости технологического процесса с применением карт Шухарта и индексов воспроизводимости (P_p , P_{pk} , C_p , C_{pk}) для идентификации областей его технологической оптимизации.

Объектом исследования являлся лекарственный препарат “Альбумин, раствор для инфузий 100 мг/мл” производства филиала РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий. Препарат представляет собой стерильный раствор человеческого альбумина в стеклянных бутылках вместимостью 100 мл.

Оценивали следующие показатели: описание, прозрачность, механические включения, pH, номинальный объем, осмоляльность, содержание общего белка, фракционный состав белка, подлинность альбумина, хлоридов и натрия, концентрацию натрия и калия, хлоридов, а также пирогенность, аномальную токсичность и термостабильность.

Для статистического анализа критических показателей (pH, номинальный объем, общий белок, доля альбумина) использовали индивидуальные контрольные карты XmR. Рассчитывали индексы воспроизводимости Pp/Ppk для общей вариабельности и Cp/Cpk для внутригрупповой вариабельности. Значение индекса $\geq 1,33$ считали свидетельством достаточной воспроизводимости процесса. Визуальный контроль готовой продукции выполняли на этапах упаковки и маркировки. Все результаты документированы в соответствии с требованиями GMP [4, 5, 6, 7].

В рамках работы проанализированы результаты контроля десяти серий препарата промышленного выпуска. Процесс производства и последующая верификация качества осуществлялись согласно установленным регламентам и нормативно-правовым актам: ГФ РБ, ТКП 428–2017 (33050) и Решению Совета ЕЭК № 78.

Все исследуемые образцы успешно прошли полный объем испытаний, предусмотренный данными нормативными документами. Органолептический анализ показал, что все исследуемые серии характеризовались прозрачностью, отсутствием видимых механических включений и специфическим окрашиванием от желтого до светло-коричневого оттенков (оптическая плотность 0,02–0,04). Значения pH варьировали в узком диапазоне 6,6–6,8, что полностью соответствует регламентированным нормам (6,5–7,2). Объем наполнения составил 100–102 мл (максимальное значение отмечено для серии № 4), а осмоляльность находилась в пределах 247–399 мосмоль/кг. Белковый профиль препарата отличался стабильностью: содержание общего белка составило 96–108 мг/мл при высокой степени чистоты альбуминовой фракции (97,1–98,6%). Анализ электролитного профиля выявил следующие концентрации: натрий в диапазоне от 19 до 107 ммоль/л, калий — от 0,02 до 1,5 ммоль/л, а хлориды — от 3,1 до 5,3 мг/мл. Испытания на биологическую безопасность подтвердили апирогенность и отсутствие аномальной токсичности у всех исследуемых образцов. Кроме того, была продемонстрирована термостабильность препарата, а при визуальном контроле дефектов первичной упаковки не обнаружено.

Статистический анализ (XmR, Pp/Ppk, Cp/Cpk) показал: для pH – Pp = 1,845 и Ppk = 1,160 (достаточная воспроизводимость при смещении); для номинального объема – Pp = 0,173 и Ppk = 0,148 (низкая стабильность процесса); для общего белка – Cp = 1,847 и Cpk = 1,274 (воспроизводимость при наличии смещения); для доли альбумина – Ppk = 1,101 (недостаточная воспроизводимость).

Все серии соответствуют нормативным требованиям. Вариабельность осмоляльности и электролитов обусловлена особенностями сырья и диализа и требует мониторинга. Наиболее критичными являются показатели “номинальный объем” и “доля альбумина”, требующие оптимизации оборудования и аналитических методов.

По результатам испытаний 10 серий препарата “Альбумин, раствор для инфузий 100 мг/мл” установлено, что все серии соответствуют требованиям ФСП РБ 0860–18 изм.1 по всем контролируемым показателям. Критические показатели качества (pH, номинальный объем, общий белок, доля альбумина) находились в пределах установленных норм: содержание общего белка составило 96–108 мг/мл, доля альбумина – 97,1–98,6 %, что подтверждает высокую степень очистки и стабильность технологического процесса.

Статистический анализ с использованием контрольных карт XmR и индексов воспроизводимости показал, что процессы по показателям “pH” (Pp = 1,845; Ppk = 1,160) и “общий белок” (Cp = 1,847; Cpk = 1,274) обладают достаточной потенциальной воспроизводимостью, однако требуют корректировки смещения средних значений. Для показателя “номинальный объем” выявлена низкая воспроизводимость (Pp = 0,173; Ppk = 0,148), что указывает на необходимость модернизации оборудования для розлива. Для показателя “доля альбумина” (Ppk = 1,101) рекомендовано совершенствование методов анализа.

Вариабельность осмоляльности (247–399 мосмоль/кг) и содержания электролитов не влияет на соответствие препарата нормативным требованиям, но требует дальнейшего мониторинга для повышения однородности серий. Выявленные направления совершенствования позволят повысить воспроизводимость процессов и обеспечить стабильно высокое качество продукции.

Список использованных источников

1. Трансфузиология : учебное пособие / Ю.С. Винник [и др.]. – Красноярск : КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, 2021. – 91 с.
2. Бочаров, С.Н. Инфузионные растворы : учебное пособие / С.Н. Бочаров. – Иркутск : ИГМУ, 2022. – 52 с.
3. Иванов, А.А. Клиническая лабораторная диагностика : учебное пособие для вузов / А.А. Иванов. – Санкт-Петербург : Лань, 2025. – 432 с.
4. Государственная фармакопея Республики Беларусь. В 3 т. Т. 1. Общие методы контроля качества лекарственных средств / под общ. ред. А. А. Шерякова. – Минск : Минский государственный ПТК полиграфии им. В. Хоружей, 2009. – 1217 с.
5. Надлежащая производственная практика: ТКП 030-2017 (33050). – Введ. 19.06.2017. – Минск : Мин-во здравоохранения Республики Беларусь, 2017. – 210 с.
6. Производство лекарственных средств. Лекарственные средства на основе плазмы крови : ТКП 559-2014 (02041). – Введ. 20.12.2014. – Минск: Мин-во здравоохранения Республики Беларусь, 2014. – 18 с.
7. Производство лекарственных средств. Контроль качества: ТКП 428-2017 (33050). – Введ. 15.12.2017. – Минск : Мин-во здравоохранения Республики Беларусь, 2017. – 40 с