5-Дәріс. Фармацевтикалық өнім сапасын бақылауда талдау нәтижелерін статистикалық өңдеу әдістері

Мақсаты: келесі танымдық оқыту нәтижелерін қалыптастырады:

1. Сапаны бақылау нәтижелерін статистикалық өңдеудің негізгі әдістерін меңгеру.
2. Эксперименттік деректердің сенімділігін бағалау тәсілдерін түсіндіру.
3. Фармацевтикалық талдау нәтижелерін математикалық өңдеу дағдыларын қалыптастыру.
4. Статистикалық көрсеткіштерді сапаны бағалауда қолдануды үйрену.

Дәрістің мазмұны

Фармацевтикалық талдауда статистикалық өңдеудің маңызы. Кездейсоқ және жүйелік қателіктер. Өлшеу нәтижелерінің дәлдігі мен қайталанғыштығы.

Сапаны бақылау нәтижелерін өңдеудің негізгі статистикалық көрсеткіштері: орташа арифметикалық мән, медиана, дисперсия, стандартты ауытқу, салыстырмалы стандартты ауытқу (RSD). Нәтижелердің сенімділік интервалы және оны есептеу.

Абсолюттік және салыстырмалы қателік ұғымдары. Ауытқуларды бағалау және нәтижелердің қабылдау критерийлеріне сәйкестігін анықтау. Графикалық өңдеу әдістері және нәтижелерді ұсыну тәсілдері.

Полимерлі фармацевтикалық препараттардың сапасын бақылау кезінде статистикалық өңдеуді қолдану мысалдары: таблеткалардың орташа массасы, дәрілік заттың босап шығу дәрежесі, тұтқырлық көрсеткіштері, үлбір қалыңдығы, микрокапсулалардың өлшемдері және басқа көрсеткіштер.

Статистикалық өңдеудің GMP және фармакопея талаптарындағы рөлі.

1. Фармацевтикалық талдауда статистикалық өңдеудің маңызы

Статистикалық өңдеу — эксперимент нәтижелерін математикалық әдістермен талдау, өлшеулердің шашырауын бағалау және алынған нәтижелердің сенімділігі туралы қорытынды жасау үдерісі.

Фармацевтикалық өндірісте статистикалық өңдеу мына мақсаттарда қолданылады:

- дәрілік препараттардың сапа көрсеткіштерін объективті бағалау;
- өлшеу нәтижелерінің дәлдігі мен қайталанғыштығын анықтау;
- кездейсоқ және жүйелік қателіктердің әсерін бағалау;
- технологиялық процестің тұрақтылығын бақылау;
- препараттың белгіленген спецификацияға сәйкестігін анықтау;

- GMP және фармакопея талаптарына сәйкес нәтижелерді құжаттау.

Полимерлі фармацевтикалық препараттарды талдауда статистикалық өңдеу таблетка массасын, гель тұтқырлығын, дәрілік заттың босап шығу дәрежесін, үлбір қалыңдығын және микрокапсулалардың өлшемдерін бағалау үшін маңызды.

2. Өлшеу қателіктері

2.1. Кездейсоқ қателік

Кездейсоқ қателік — бірдей жағдайларда жүргізілген қайталама өлшеулер нәтижелерінің алдын ала болжанбайтын ауытқуы.

Себептері:

- аспап көрсеткіштерінің ұсақ ауытқуы;
- температура мен ылғалдылықтың аздаған өзгеруі;
- сынама құрамының біртекті болмауы;
- оператор әрекеттеріндегі шағын айырмашылықтар.

Кездейсоқ қателіктерді қайталама өлшеулер жүргізу және статистикалық өңдеу арқылы бағалауға болады.

2.2. Жүйелік қателік

Жүйелік қателік — өлшеу нәтижелерінің белгілі бір бағытта тұрақты ауытқуы. Ол нәтижелердің орташа мәнін шынайы мәннен жоғары немесе төмен көрсетуі мүмкін.

Себептері:

- калибрленбеген аспап;
- дұрыс дайындалмаған стандартты ерітінді;
- әдістемелік қате;
- температуралық түзетудің ескерілмеуі.

Жүйелік қателікті азайту үшін аспаптарды калибрлеу, стандартты үлгілерді пайдалану және талдау әдістемесін тексеру қажет.

Сипаттама	**Кездейсоқ қателік**	**Жүйелік қателік**
Бағыты	Өзгермелі	Белгілі бір бағытта
Нәтижеге әсері	Нәтижелердің шашырауын арттырады	Орташа мәнді ығыстырады
Бағалау әдісі	Статистикалық өңдеу	Калибрлеу, салыстыру, әдісті валидациялау
Азайту тәсілі	Қайталама өлшеулер, тұрақты жағдайлар	Аспап пен әдістемені түзету

3. Дәлдік және қайталанғыштық

Дәлдік (accuracy) — өлшеу нәтижесінің қабылданған шынайы немесе эталондық мәнге жақындығы.

Қайталанғыштық (repeatability) — бірдей өлшеу жағдайларында, қысқа уақыт аралығында, бір әдіспен және бір аспаппен алынған нәтижелердің өзара жақындығы.

Нәтижелердің шашырауы аз болуы олардың дәл екенін өздігінен дәлелдемейді: жүйелік қателік болған жағдайда өлшеулер бір-біріне жақын болғанымен, эталондық мәннен ауытқуы мүмкін.

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}(x_i - \mu)^2}$$

Сызбада стандартты ауытқу нәтижелердің орташа мән айналасында қаншалықты шашырағанын көрсетеді. Шашырау аз болған сайын қайталанғыштық әдетте жоғары болады.

4. Негізгі статистикалық көрсеткіштер

4.1. Орташа арифметикалық мән

Орташа арифметикалық мән — қайталама өлшеулер нәтижелерінің қосындысын өлшеулер санына бөлу арқылы есептелетін көрсеткіш.

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^{n} x_i}{n}$$

Мұндағы:

- $\bar{x}$ — орташа мән;
- x_i— жеке өлшеу нәтижесі;
- n — өлшеулер саны.

4.2. Медиана

Медиана — реттелген деректер жиынын тең екі бөлікке бөлетін ортадағы мән.

Егер өлшеулер саны тақ болса, медиана ортадағы мәнге тең. Егер саны жұп болса, ортадағы екі мәннің арифметикалық ортасы есептеледі.

Медиана шектен тыс ауытқыған нәтижелер болған жағдайда деректердің орталық тенденциясын сипаттауға көмектеседі.

4.3. Дисперсия

Дисперсия өлшеу нәтижелерінің орташа мәннен ауытқуының квадраттары арқылы есептеледі. Зертханалық қайталама өлшеулер үшін көбіне таңдама дисперсиясы қолданылады:

$$s^2 = \frac{\sum_{i=1}^{n}(x_i - \bar{x})^2}{n-1}$$

Дисперсияның өлшем бірлігі бастапқы көрсеткіш өлшем бірлігінің квадратына тең болады.

4.4. Стандартты ауытқу

Стандартты ауытқу нәтижелердің орташа мәннен шашырауын бастапқы өлшем бірлігімен көрсетеді.

$$s = \sqrt{s^2}$$

Стандартты ауытқу неғұрлым аз болса, нәтижелердің шашырауы соғұрлым төмен болады.

4.5. Салыстырмалы стандартты ауытқу

Салыстырмалы стандартты ауытқу (RSD, Relative Standard Deviation) — стандартты ауытқудың орташа мәнге пайыздық қатынасы.

$$RSD = \frac{s}{\bar{x}} \times 100\%$$

RSD әртүрлі орташа мәндері немесе өлшем бірліктері бар көрсеткіштердің салыстырмалы шашырауын бағалауға мүмкіндік береді.

5. Сенімділік интервалы

Сенімділік интервалы — белгілі бір сенімділік деңгейінде жиынтықтың орташа мәні орналасуы ықтимал аралықты бағалайтын статистикалық интервал.

Өлшеулер саны аз және жиынтықтың стандартты ауытқуы белгісіз болған жағдайда, қалыпты үлестірім болжамы орындалса, Стьюдент коэффициенті қолданылады:

$$\bar{x} \pm t_{\alpha/2,n-1}\frac{s}{\sqrt{n}}$$

Мұндағы:

- $\bar{x}$— орташа мән;
- $t_{\alpha/2,n-1}$— Стьюдент үлестірімінің коэффициенті;
- s— таңдама стандартты ауытқуы;
- n— өлшеулер саны.

95% сенімділік интервалы үшін $\alpha = 0{,}05$. Сенімділік деңгейі жоғарылаған сайын интервал, әдетте, кеңейеді.

6. Абсолюттік және салыстырмалы қателік

Абсолюттік қателік — өлшенген мән мен қабылданған эталондық мәннің айырмасының модулі:

$$\Delta = |x_{\text{өлш}} - x_{\text{эталон}}|$$

Салыстырмалы қателік — абсолюттік қателіктің эталондық мәнге пайыздық қатынасы:

$$\delta = \frac{\Delta}{|x_{\text{эталон}}|} \times 100\%$$

Эталондық мән нөлге тең болмауы керек. Егер эталондық мән белгісіз болса, абсолюттік және салыстырмалы қателікті дәл осы формулалармен анықтау мүмкін емес; мұндай жағдайда дәлдікті бағалау үшін басқа тәсілдер, мысалы, сертификатталған стандартты үлгі қолданылады.

7. Есептеу мысалы: таблеткалардың орташа массасы

Бес таблетканың массасы өлшенді делік:

Таблетка	Масса, мг
1	499
2	501
3	502
4	500
5	503

Орташа масса:

$$\bar{x} = \frac{499 + 501 + 502 + 500 + 503}{5} = 501 \text{ мг}$$

Дисперсия:

$$s^2 = \frac{4 + 0 + 1 + 1 + 4}{4} = 2{,}5 \text{ мг}^2$$

Стандартты ауытқу:

$$s = \sqrt{2{,}5} \approx 1{,}58 \text{ мг}$$

Салыстырмалы стандартты ауытқу:

$$RSD = \frac{1{,}58}{501} \times 100\% \approx 0{,}315\%$$

95% сенімділік интервалы үшін (n=5), еркіндік дәрежесі 4, ал $t \approx 2{,}776$:

$$501 \pm 2{,}776 \frac{1{,}58}{\sqrt{5}}$$

Нәтиже:

499,04-502,96 мг

Бұл интервал орташа массаның белгісіз жиынтықтық мәнін бағалайды. Ол жеке таблеткалардың массасы осы аралықта міндетті түрде орналасады дегенді білдірмейді.

8. Ауытқуларды бағалау және қабылдау критерийлері

Өлшеу нәтижелерін бағалау кезінде мынадай тәртіп сақталады:

1. Алынған деректердің толықтығы мен өлшеу жағдайлары тексеріледі.
2. Орташа мән, стандартты ауытқу және RSD есептеледі.
3. Күмәнді нәтижелердің пайда болу себептері зерттеледі.
4. Нәтижелер бекітілген спецификациядағы қабылдау критерийлерімен салыстырылады.
5. Сәйкессіздік анықталса, зертханалық рәсімдерге сәйкес тексеру жүргізіліп, шешім құжатталады.

Күмәнді нәтижені тек орташа мәннен алшақ болғаны үшін алып тастауға болмайды. Оны алып тастау үшін алдын ала белгіленген статистикалық ереже, негізделген себеп және тиісті құжаттама қажет.

Қабылдау критерийлері препараттың түріне, талдау әдісіне және қолданылатын фармакопеялық немесе тіркеу құжаттарына сәйкес белгіленеді. Әмбебап RSD шегін барлық препараттарға қолдануға болмайды.

9. Графикалық өңдеу әдістері

- Гистограмма — нәтижелердің таралуын көрсетеді.
- Қораптық диаграмма (box plot) — медианаңы, квартильдерді және ықтимал шектен тыс мәндерді сипаттайды.
- Бақылау картасы — технологиялық процестің уақыт бойынша тұрақтылығын бағалайды.
- Босап шығу қисығы — уақытқа байланысты бөлінген дәрілік зат мөлшерін көрсетеді.
- Калибрлеу графигі — аналитикалық сигнал мен концентрация арасындағы байланысты сипаттайды.

Графиктер есептеулерді алмастырмайды, бірақ деректердің заңдылықтарын, трендтерін және ықтимал ауытқуларын анықтауға көмектеседі.

10. Полимерлі фармацевтикалық препараттарды бақылауда қолданылуы

Сапа көрсеткіші	Статистикалық өңдеу	Бағалаудың мақсаты
Таблеткалардың орташа массасы	Орташа мән, SD, RSD	Массаның біркелкілігін бағалау
Дәрілік заттың босап шығуы	Орташа мән, SD, сенімділік интервалы, босап шығу қисығы	Босап шығу профилін салыстыру

Гель тұтқырлығы	Орташа мән, SD, RSD	Құрылымдық-механикалық қасиеттердің тұрақтылығын бағалау
Полимерлі үлбір қалыңдығы	Орташа мән, SD, диапазон	Қалыңдықтың біркелкілігін анықтау
Микрокапсула өлшемдері	Орташа мән, медиана, SD, өлшемдер таралуы	Бөлшектер өлшемінің таралуын сипаттау
Дәрілік зат мөлшері	Орташа мән, RSD, сенімділік интервалы	Мөлшерлеу дәлдігін бағалау

Микрокапсулалардың өлшемдері сияқты асимметриялы таралған деректер үшін тек орташа мән жеткіліксіз болуы мүмкін. Мұндай жағдайда медиана мен таралу сипаттамаларын бірге қарастырған жөн.

11. GMP және фармакопея талаптарындағы статистикалық өңдеудің рөлі

GMP қағидалары бойынша сапаны бақылау нәтижелері сенімді, қадағаланатын және құжатталған болуы керек. Статистикалық өңдеу:

- аналитикалық әдістердің қайталанғыштығы мен дәлдігін бағалауға;
- шикізат, аралық өнім және дайын препарат сапасын бақылауға;
- технологиялық процестің ауытқуларын анықтауға;
- зертханалық нәтижелерді объективті түсіндіруге;
- сапаға қатысты шешімдерді ғылыми негіздеуге мүмкіндік береді.

Фармакопеялық талаптар нақты көрсеткіштерге арналған талдау әдістері мен қабылдау критерийлерін белгілей алады. Статистикалық өңдеу осы талаптардың орындалуын бағалауға көмектеседі, бірақ белгіленген спецификацияны өздігінен алмастырмайды.

Қорытынды

Фармацевтикалық талдауда статистикалық өңдеу өлшеу нәтижелерінің шашырауын, дәлдігін, қайталанғыштығын және сенімділігін бағалауға мүмкіндік береді. Орташа арифметикалық мән, медиана, дисперсия, стандартты ауытқу, RSD және сенімділік интервалы полимерлі фармацевтикалық препараттардың сапасын объективті сипаттайтын негізгі көрсеткіштер болып табылады. Оларды дұрыс қолдану GMP талаптарына сай сапаны бақылауды және негізделген шешім қабылдауды қамтамасыз етеді.

Өзін-өзі бақылауға арналған сұрақтар

1. Фармацевтикалық талдауда статистикалық өңдеу не үшін қажет?

2. Кездейсоқ және жүйелік қателіктердің айырмашылығы қандай?
3. Орташа арифметикалық мән қалай есептеледі?
4. Дисперсия мен стандартты ауытқу нені сипаттайды?
5. RSD көрсеткішінің мәні қандай?
6. Сенімділік интервалы дегеніміз не?
7. Абсолюттік және салыстырмалы қателік қалай анықталады?
8. Қандай жағдайларда статистикалық өңдеу нәтижелері өнім сапасын бағалауда қолданылады?
9. Полимерлі препараттардың қандай көрсеткіштері статистикалық өңдеуді талап етеді?
10. Нәтижелердің нормативтік талаптарға сәйкестігі қалай бағаланады?

Дәріс мазмұны бойынша әдебиеттер

1. Мырзақожа Д.А. Қазіргі заманғы зерттеу әдістері. – Алматы, 2006. – 301 б.
2. Тумабаева А.М. Контроль качества полимерных материалов. – Алматы: Қазақ университеті, 2016. – 152 б.
3. Сливкин А.И., Краснюк И.И., Беленова А.С., Дьякова Н.А. Фармацевтическая технология. Высокомолекулярные соединения в фармации и медицине. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 560 с.
4. Miller J.N., Miller J.C. Statistics and Chemometrics for Analytical Chemistry. – Pearson Education, 2018.
5. Eurachem Guide: Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement.
6. United States Pharmacopeia (USP). General Chapters.
7. European Pharmacopoeia (Ph. Eur.).
8. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.
9. ICH Q2(R2) Validation of Analytical Procedures.