

Дисциплина: Контроль стабильности лекарственных препаратов

Лекция 10.

Тема. Математическое планирование исследований стабильности. Выбор крайних вариантов при изучении стабильности новых АФС и лекарственных средств.

Цель:

Познакомить с принципами **математического планирования экспериментов при изучении стабильности** активных фармацевтических субстанций (АФС) и готовых лекарственных средств, а также научить **выбирать крайние условия хранения и факторы**, позволяющие наиболее эффективно оценить стабильность.

Содержание лекции: Общая информация и положения. Применимость сокращенных планов исследований. Изучение экстремальных вариантов. Исследуемые факторы. Дозировка. Мощность и номинальные объемы системы контейнер-укупорка. Вопросы планирования и потенциальные риски. Пример плана.

Основные вопросы:

1. Что такое математическое планирование исследований стабильности?
 2. Какие цели преследует использование статистических и математических методов?
 3. Как выбираются крайние варианты условий для испытаний стабильности?
 4. Какие факторы и параметры учитываются при планировании эксперимента?
 5. Как результаты математически спланированных исследований интерпретируются и применяются?
-

Краткие тезисы:

1. Математическое планирование исследований стабильности

- **Математическое планирование эксперимента (DOE — Design of Experiments)** — метод системного и статистически обоснованного построения эксперимента.
- Основная цель: **получить максимальную информацию о стабильности при минимальном числе опытов.**
- Позволяет выявить влияние отдельных факторов и их взаимодействий на деградацию АФС и препаратов.

2. Факторы, учитываемые при планировании

- **Температура хранения;**
- **Влажность воздуха;**
- **Световое воздействие;**
- **Состав препарата** (вспомогательные вещества, буферные системы, стабилизаторы);
- **Материал упаковки;**
- **Время хранения.**

3. Выбор крайних вариантов (экстремальных условий)

- Экстремальные условия позволяют ускорить процессы деградации и выявить потенциальные нестабильности:
 - **Высокие температуры** (например, 40–60 °C);
 - **Высокая влажность** (например, 75 % RH);
 - **Интенсивное световое воздействие** (ультрафиолет, видимый свет);
 - **Крайние значения pH или концентрации** в растворах.
- Результаты испытаний на крайних вариантах используются для прогнозирования стабильности при нормальных условиях хранения.

4. Планирование эксперимента

- Применяются статистические методы DOE, включая:

- **Факторный план** (2^k , 3^k — с двумя или тремя уровнями факторов);
- **Центральное композитное планирование** для моделирования влияния нескольких факторов;
- **План Плута (Plackett-Burman)** для скрининга большого числа факторов.
- Выбираются **ключевые факторы**, которые максимально влияют на стабильность, и задаются их **нижние и верхние пределы**.

5. Преимущества использования математического планирования

- Экономия времени и ресурсов при проведении испытаний;
- Получение более точных и объективных данных о стабильности;
- Возможность **предсказания срока годности** и оптимальных условий хранения;
- Определение взаимодействия факторов (например, температура × влажность).

6. Интерпретация результатов

- Строятся **модели деградации**, оценивается влияние каждого фактора;
- На основе моделей рассчитывается **прогнозируемый срок годности**;
- Выявляются **критические условия**, при которых стабильность нарушается;
- Данные используются для **регистрационных досье**, оптимизации упаковки и рекомендаций по хранению.

Вопросы для контроля изучаемого материала:

1. Что такое математическое планирование исследований стабильности?
2. Какие цели преследует использование DOE при изучении стабильности АФС и препаратов?
3. Какие факторы учитываются при планировании эксперимента?
4. Что такое крайние варианты и зачем они применяются?
5. Какие методы статистического планирования экспериментов используют в фармацевтической практике?

6. Как интерпретируются результаты исследований, выполненных по математически спланированному эксперименту?
 7. Как данные планирования используются для прогнозирования срока годности и условий хранения?
-

Литература по содержанию лекции:

Основная литература:

1. Государственная фармакопея Республики Казахстан. Т.1. - Алматы: Изд. «Жибек Жолы», 2008. - 592 с.
2. Государственная фармакопея Республики Казахстан. Т.2. - Алматы: Изд. «Жибек Жолы», 2009. - 804 с.
3. Государственная фармакопея Республики Казахстан. Т.3. - Алматы: Изд. «Жибек Жолы», 2014. - 872 с.
4. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан № 21545 от 30.10.2020 г. «Об утверждении Правил проведения производителем лекарственного средства исследований стабильности, установления срока годности и повторного контроля лекарственных средств»
5. Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 10 мая 2018 г. № 69 «Об утверждении Требований к исследованию стабильности лекарственных средств и фармацевтических субстанций»
6. ICH Q1A:2003 «Изучение стабильности новых фармацевтических субстанций и лекарственных средств» Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных средств для медицинского применения

Дополнительная литература:

1. Н.Б. Мельникова, Д.С. Малыгина, О.А. Воробьева, Д.А. Пантелеев, В.М. Музыкана. Стабильность лекарственных средств и прогнозирование сроков годности: учебник. - Поволжский научно-исследовательский мед. ун-т Минздрава России. - Казань: Бук, 2020. - 58с.
2. ОФС.1.1.0009.18 «Стабильность и сроки годности лекарственных средств»
3. ОФС.1.1.0010.18 «Хранение лекарственных средств»
4. ОФС.1.1.0009.15 «Срок годности лекарственных средств»

Интернет-ресурсы:

<https://bukbook.ru/books/956/>
<https://elibrary.ru/item.asp?id=44378089>

<https://www.studentlibrary.ru/ru/book/ISBN9785970407448.html>

<https://www.chelsma.ru/nodes/22580/>

<https://library.atu.kz/files/155576/2/>