

Дисциплина: Контроль стабильности лекарственных препаратов

Лекция 11.

Тема. Математическое планирование исследований стабильности. Матричный метод в изучении стабильности новых АФС и лекарственных средств.

Цель:

Рассмотреть **принципы математического планирования исследований стабильности** с использованием **матричного метода**, изучить его применение для **новых активных фармацевтических субстанций (АФС)** и **готовых лекарственных средств**, а также показать, как этот метод позволяет оптимизировать эксперимент и прогнозировать стабильность.

Содержание лекции: Матричное планирование. Исследуемые факторы. Вопросы планирования. Примеры планов. Применимость матричного планирования и степень сокращения исследований. Потенциальный риск. Оценка данных.

Основные вопросы:

1. Что такое матричный метод в планировании исследований стабильности?
 2. Как формируется матрица эксперимента для оценки стабильности АФС и лекарственных средств?
 3. Какие факторы и уровни учитываются в матричном методе?
 4. Какие преимущества дает использование матричного метода при изучении стабильности?
 5. Как интерпретируются результаты, полученные с помощью матричного метода?
-

Краткие тезисы:

1. Матричный метод в исследованиях стабильности

- **Матричный метод** — способ математического планирования эксперимента, при котором все возможные комбинации факторов и их уровней представляются в виде **матрицы**.
- Позволяет системно оценить влияние каждого фактора и их взаимодействий на стабильность.
- Применяется как для **новых АФС**, так и для **готовых лекарственных препаратов**.

2. Формирование матрицы эксперимента

- **Структура матрицы:**
 - строки — комбинации условий эксперимента;
 - столбцы — факторы, влияющие на стабильность (температура, влажность, свет, состав препарата, упаковка и т.д.).
- **Уровни факторов:** задаются как «нижний», «средний» и «верхний» (например, температура 25 °C / 40 °C / 60 °C).
- Каждый элемент матрицы соответствует отдельному варианту испытания (экспериментальной точке).

3. Принципы применения

1. **Выбор факторов:** выбираются ключевые параметры, влияющие на стабильность (температура, влажность, pH, свет).
2. **Определение уровней:** устанавливаются минимальные и максимальные значения факторов, иногда добавляется средний уровень.
3. **Построение матрицы:** формируются все возможные комбинации выбранных уровней факторов.
4. **Проведение эксперимента:** исследуются все комбинации по матрице, фиксируются изменения стабильности (содержание действующего вещества, продукты разложения, физические свойства).

4. Преимущества матричного метода

- Полный охват **комбинаций факторов** при минимальном числе экспериментов;
- Позволяет выявить **взаимодействие факторов**, которое невозможно увидеть при одиночном изменении;
- Обеспечивает **статистическую достоверность результатов**;
- Упрощает **прогнозирование срока годности** и оптимальных условий хранения;
- Снижает **затраты времени и ресурсов** на испытания.

5. Интерпретация результатов

- Результаты каждого варианта заносятся в матрицу и анализируются статистически (например, регрессионный анализ, анализ дисперсии).
- На основании данных строятся **модели деградации** и выявляются критические условия, при которых стабильность нарушается.
- Матричный метод позволяет принимать решения о **рекомендованных условиях хранения, сроке годности и необходимости стабилизаторов**.

Вопросы для контроля изучаемого материала:

1. Что такое матричный метод и зачем он применяется при исследовании стабильности?
 2. Как формируется матрица эксперимента для изучения стабильности АФС и препаратов?
 3. Какие факторы и уровни учитываются в матричном методе?
 4. Какие преимущества дает использование матричного метода по сравнению с одиночными экспериментами?
 5. Как интерпретируются результаты, полученные с помощью матричного метода?
 6. Как матричный метод помогает прогнозировать срок годности и условия хранения препаратов?
-

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/>