Казахский национальный университет имени аль-Фараби
Факультет медицины и здравоохранения
Кафедра фундаментальной медицины

# Лекция 13.1

# Планирование экспериментов в фармацевтической разработке (ICH Q8)

**Дисциплина:** Дизайн экспериментов в разработке лекарственных средств (DERLS 5208)

**Образовательная программа:** 7M10117 – Фармация (магистратура)

**Лектор:** PhD, ассоциированный профессор Калыкова А.С.

Алматы, 2026

## Цель

Изучить требования руководства ICH Q8(R2) и концепцию «качество через проектирование» (QbD): целевой профиль качества, критические атрибуты, оценку риска, пространство проектирования и стратегию контроля; освоить применение DoE при разработке лекарственной формы.



## Вопросы для обсуждения

- Что такое QbD и чем он отличается от традиционного подхода?
- Как определяются QTPP, CQA, CPP и пространство проектирования?
- Какова роль DoE в формулировании пространства проектирования?

# ICH Q8(R2): фармацевтическая разработка

- ICH Q8(R2) (2009) – руководство Международного совета по гармонизации по разделу «Фармацевтическая разработка» (CTD, 3.2.P.2).
- Цель: систематический подход к разработке, обеспечивающий заранее заданное качество продукта.
- Два подхода: традиционный и расширенный (enhanced), основанный на QbD.
- Руководство применяется совместно с ICH Q9 (управление рисками), Q10 (фармацевтическая система качества), Q11, Q12.



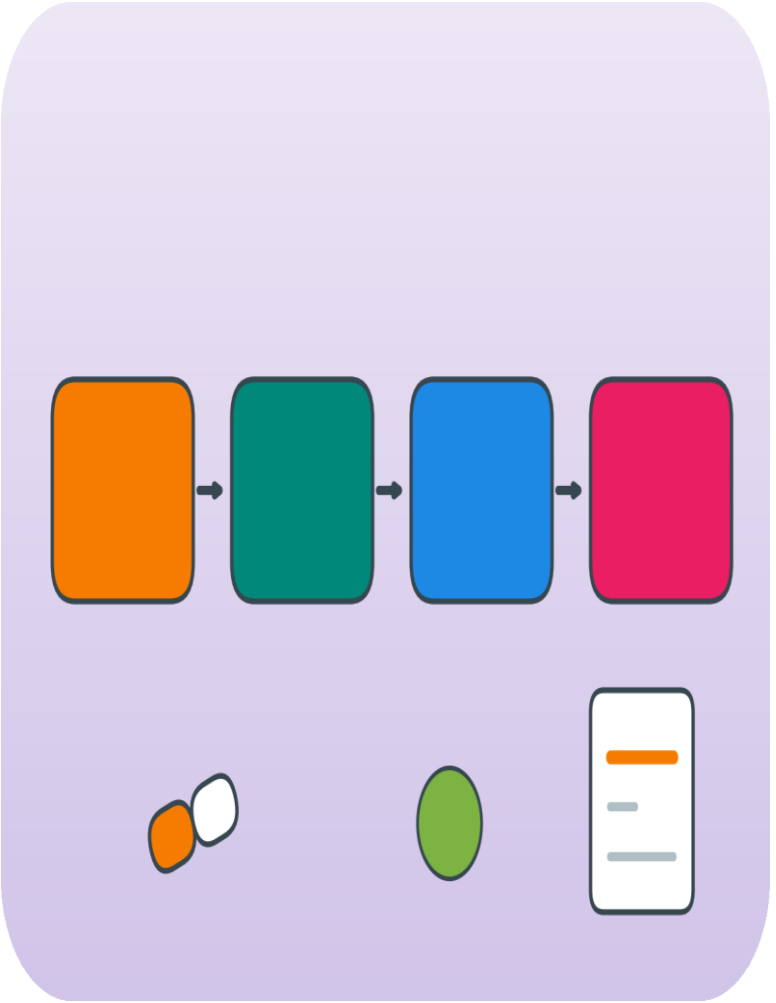
# Традиционный подход и QbD

| Аспект | Традиционный подход | QbD (расширенный подход) |
|---|---|---|
| **Разработка** | Эмпирическая, OFAT | Систематическая, DoE, знание процесса |
| **Спецификации** | Основаны на данных серий | Основаны на влиянии на безопасность и эффективность |
| **Процесс** | Фиксированные параметры | Гибкие параметры внутри пространства проектирования |
| **Контроль** | Конечный контроль продукции | Стратегия контроля, PAT, выпуск в реальном времени |
| **Изменения** | Регуляторное одобрение любых | Свобода внутри пространства проектирования |

*Yu et al., 2014; ICH Q8(R2), 2009.*

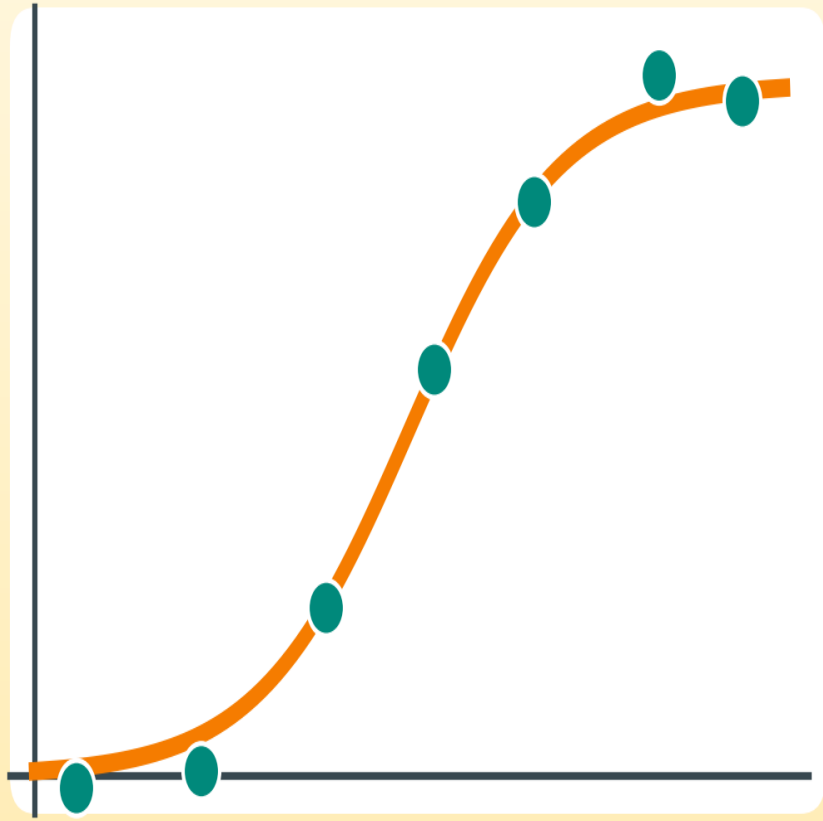
# Элементы QbD по ICH Q8

1. **QTPP** целевой профиль качества препарата: форма, доза, путь введения, стабильность.
2. **CQA** критические атрибуты: растворение, содержание, примеси, однородность.
3. **Оценка риска** связь материалов и процесса с CQA (ICH Q9).
4. **DoE и знание процесса** факторы и отклики; модели.
5. **Пространство проектирования** область надёжного качества.
6. **Стратегия контроля и жизненный цикл** мониторинг, непрерывное улучшение.



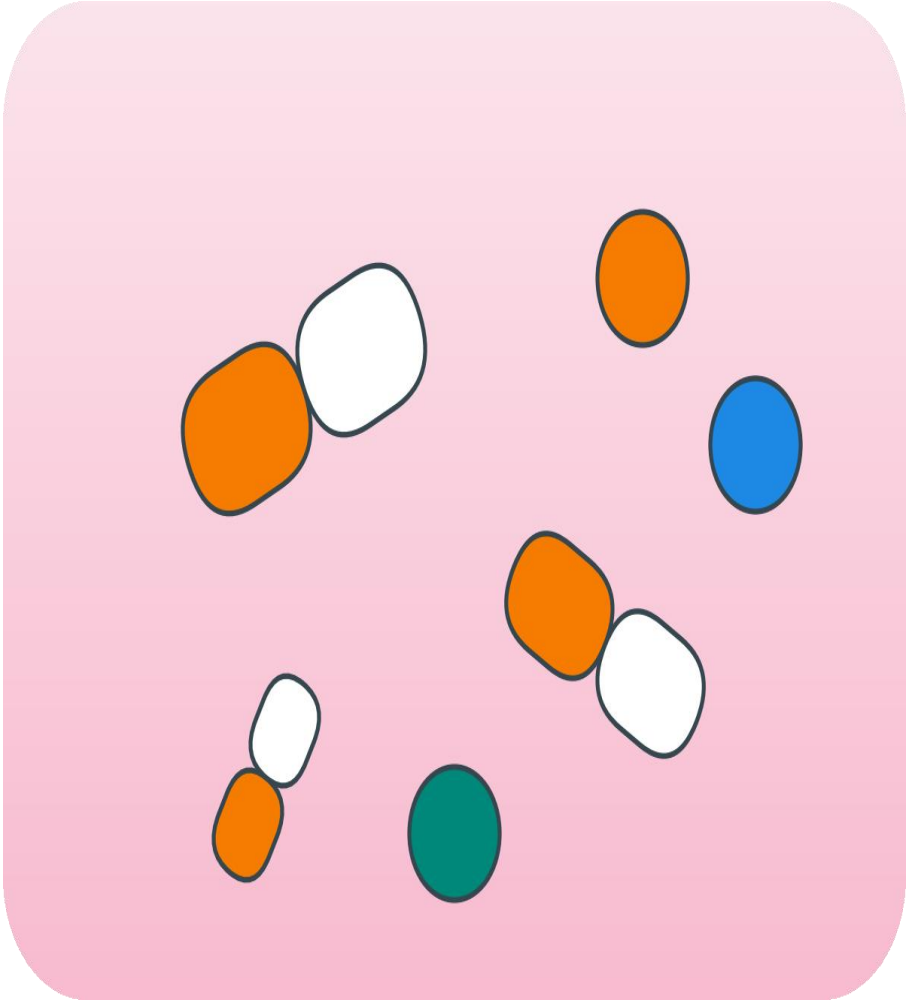
# Пространство проектирования (Design Space)

- Определение ICH Q8: многомерная комбинация и взаимодействие входных переменных и параметров процесса, для которых показано обеспечение качества.
- Предлагается заявителем и оценивается регулятором.
- Работа внутри пространства не считается изменением; выход за границы – инициирует регуляторный процесс.
- Строится по данным DoE, моделям отклика и подтверждается экспериментом.



# Пример: DoE при разработке таблетки

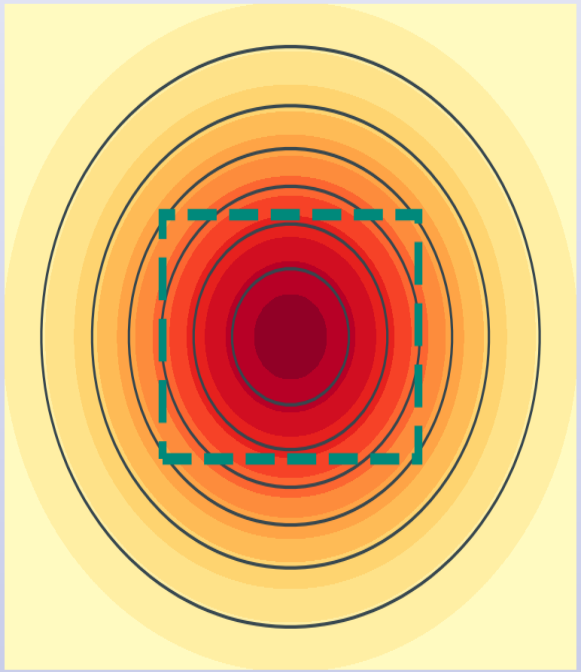
- **QTPP:** таблетка с немедленным высвобождением, дозировка 100 мг.
- **CQA:** растворение Q ≥ 80 % за 30 мин; твёрдость; истираемость; однородность дозирования.
- **Факторы:** доля связующего, доля разрыхлителя, сила прессования.
- **План:** ПФЭ 2^3 + центральные точки, затем CCD.
- **Результат:** область факторов, где растворение, твёрдость и истираемость соответствуют требованиям.



*Учебный пример*

# Построение пространства проектирования по результатам DoE

- Модели откликов $y = b0 + \Sigma bixi + \Sigma bijxixj + \Sigma biixi^2$ строят по данным плана.
- Контурные графики откликов накладывают друг на друга – область, удовлетворяющая всем CQA, образует «зону» качества.
- Для надёжности используют вероятностные подходы: апостериорное распределение, байесовские методы (Peterson, 2008).
- Нормальный рабочий диапазон (NOR) находится внутри пространства проектирования.



# Стратегия контроля и жизненный цикл

01

## Контроль материалов и процесса

Спецификации сырья, критические параметры, внутрипроцессный контроль.

02

## PAT и мониторинг

NIR, Рамановская спектроскопия, контроль в реальном времени.

03

## Управление жизненным циклом

ICH Q10, Q12: управление изменениями и непрерывное совершенствование.



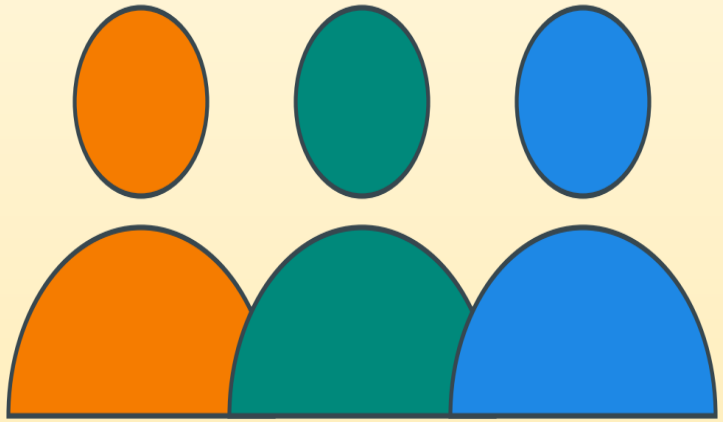
Контрольная стратегия подтверждает, что процесс остаётся в пространстве проектирования.

# Связанные руководства ICH

| Документ | Содержание | Связь с Q8 |
|---|---|---|
| **ICH Q1D** | Дизайн «bracketing and matrixing» для исследования стабильности (из силлабуса) | Сокращение объёма испытаний стабильности |
| **ICH Q9(R1)** | Управление рисками для качества | Оценка риска и выбор факторов |
| **ICH Q10** | Фармацевтическая система качества | Поддержка жизненного цикла |
| **ICH Q11** | Разработка и производство субстанций | Применение QbD к API |
| **ICH Q12 / Q14** | Управление жизненным циклом; аналитические процедуры | Расширение подхода |

# Типичные ошибки при внедрении QbD

- Формальное описание без реального знания процесса.
- Слишком большое число факторов без оценки риска.
- Отсутствие подтверждающих экспериментов на границах пространства проектирования.
- Недостаточная оценка аналитической вариабельности.
- Нет связи между CQA и клиническим профилем.



# Видеоматериалы и интернет-ресурсы для демонстрации

## Видео (YouTube)

ICH Q8 – The Concept of Design Space
Концепция пространства проектирования

Quality by Design (QbD) Explained
Основы QbD

ICH Q8 (R2) Pharmaceutical Development
Разбор руководства ICH Q8(R2)

## Сайты и базы данных

ICH Quality Guidelines
Тексты Q1D, Q8, Q9, Q10, Q11, Q12, Q14

EMA: ICH Q8(R2)
Текст руководства (EMA)

ISPE – GMP resources
Ресурсы по GMP (из силлабуса)

WHO guidelines
Руководства ВОЗ (из силлабуса)



# Заключение

- ICH Q8(R2) определяет систематический подход к фармацевтической разработке.
- QbD связывает QTPP, CQA, оценку риска, DoE, пространство проектирования и стратегию контроля.
- Пространство проектирования строят по моделям DoE и подтверждают экспериментом.
- ICH Q9, Q10, Q11, Q12 дополняют и расширяют подход.
- DoE – ключевой инструмент для обоснования диапазонов параметров.

# Список литературы


1. ICH Q8(R2). Pharmaceutical Development. Step 4 version. August 2009. https://www.ich.org/page/quality-guidelines
2. ICH Q9(R1). Quality Risk Management. 2023; ICH Q10. Pharmaceutical Quality System. 2008. https://www.ich.org/page/quality-guidelines
3. ICH Q1D. Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of New Drug Substances and Products. 2002. https://www.ich.org/page/quality-guidelines
4. Yu L.X., Amidon G., Khan M.A. et al. Understanding pharmaceutical quality by design // The AAPS Journal. 2014. Vol. 16, No. 4. P. 771–783. https://doi.org/10.1208/s12248-014-9598-3
5. Peterson J.J. A Bayesian approach to the ICH Q8 definition of design space // Journal of Biopharmaceutical Statistics. 2008. Vol. 18, No. 5. P. 959–975. https://doi.org/10.1080/10543400802278197
6. Politis S.N., Colombo P., Colombo G., Rekkas D.M. Design of experiments (DoE) in pharmaceutical development // Drug Development and Industrial Pharmacy. 2017. Vol. 43, No. 6. P. 889–901. https://doi.org/10.1080/03639045.2017.1291672
7. Montgomery D.C. Design and Analysis of Experiments. 10th ed. Hoboken: Wiley, 2019. 688 p.
8. Видео: см. слайд «Видеоматериалы» (YouTube; дата обращения: 11.11.2026).