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

Лекция 6.1

Разработка плана эксперимента для исследования лекарственного средства

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

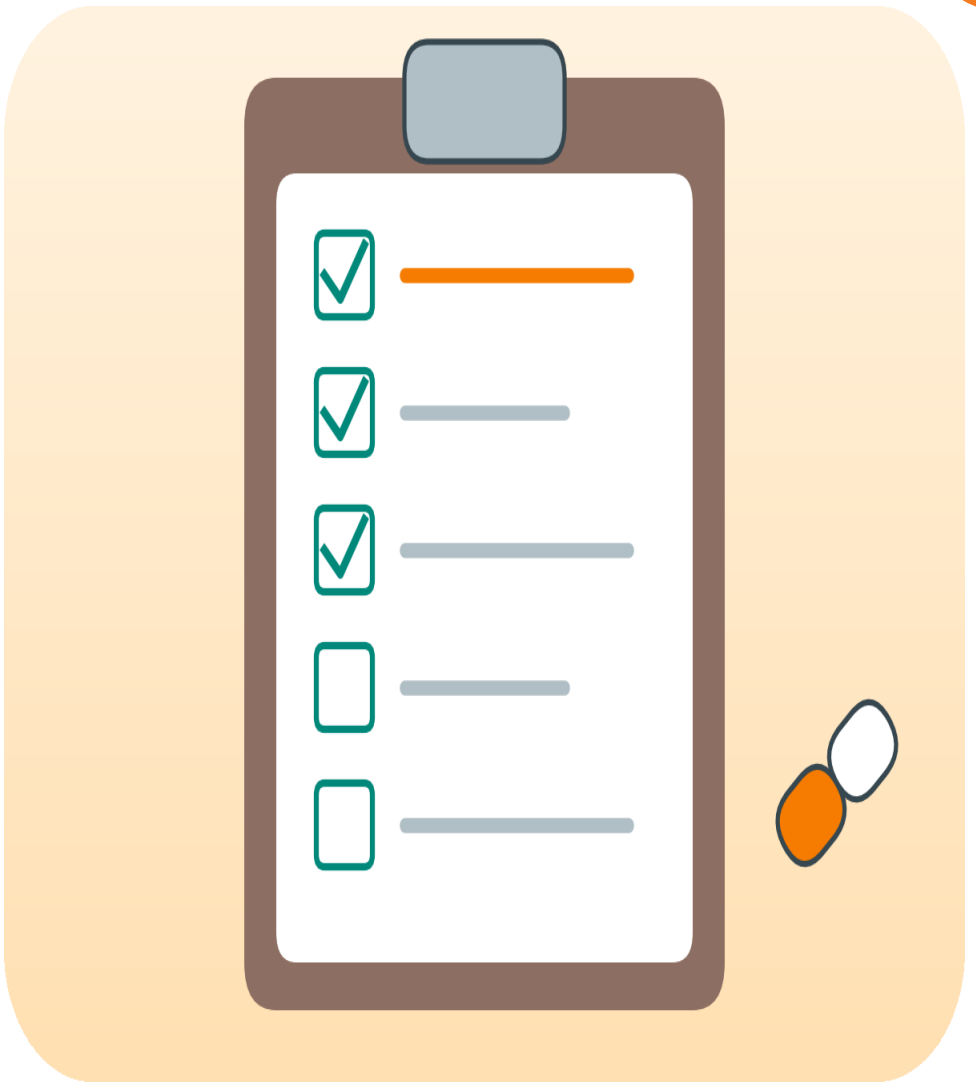
Образовательная программа: 7M10117 – Фармация (магистратура)

Лектор: PhD, ассоциированный профессор Калыкова А.С.

Алматы, 2026

Цель

Освоить базовый алгоритм разработки плана эксперимента: от постановки задачи до протокола; научиться выбирать тип плана под цель исследования (скрининг, моделирование, оптимизация) и документировать план.

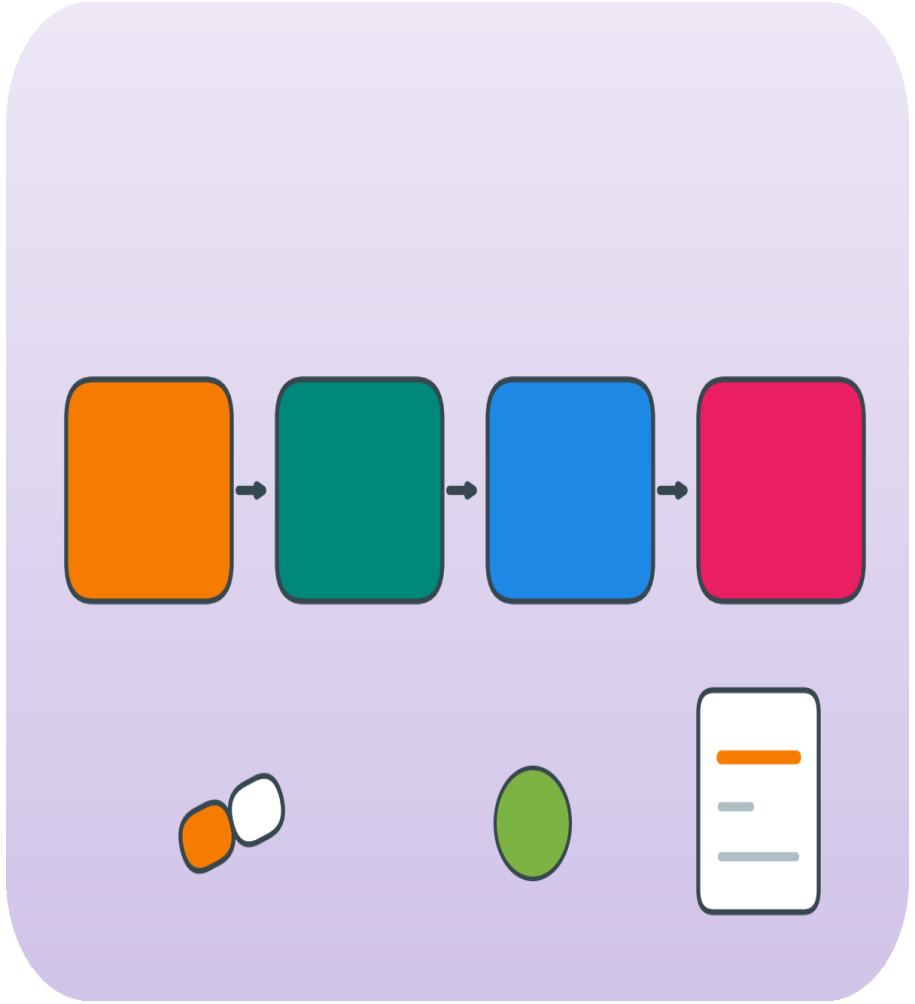


Вопросы для обсуждения

- Из каких этапов состоит разработка плана эксперимента?
- Как выбрать дизайн в зависимости от цели исследования?
- Какие разделы должен содержать протокол эксперимента?

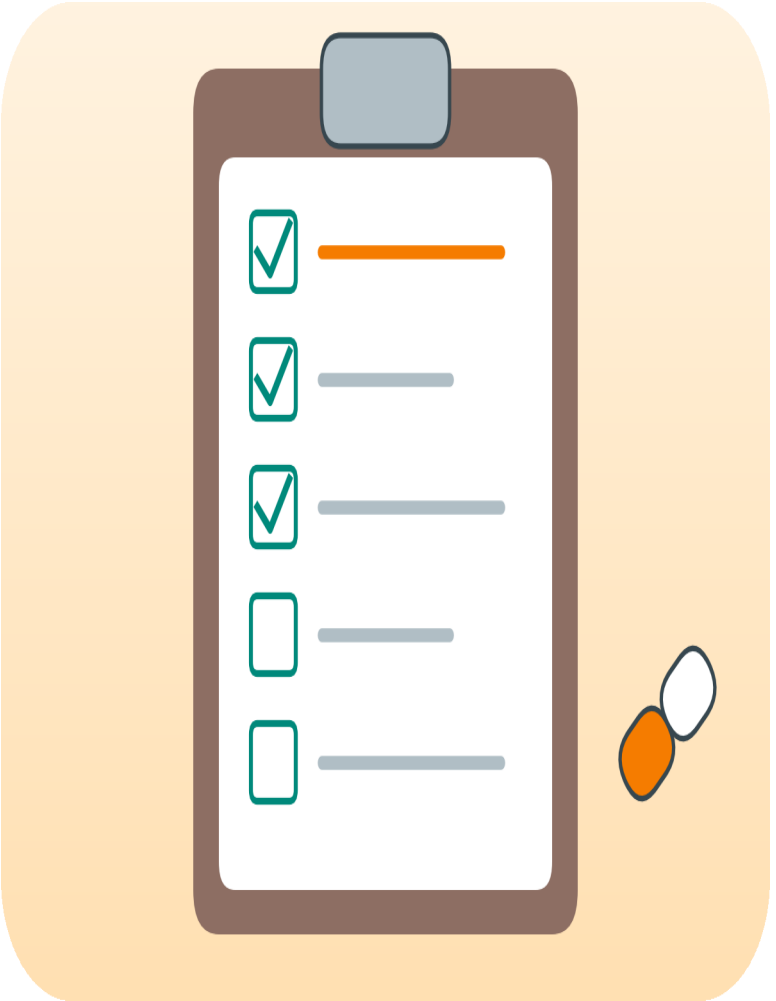
План эксперимента: роль в разработке ЛС

- План (дизайн) эксперимента – заранее определённый набор опытов, обеспечивающий получение максимума информации при минимуме затрат.
- План согласует цель, факторы, отклики, число и порядок опытов и способ анализа.
- В фармации применяется при разработке состава и технологии, оптимизации синтеза API, валидации методик.
- Хорошо спланированный эксперимент – основа воспроизводимости и регуляторной приемлемости данных.



Алгоритм разработки плана (по Montgomery, 2019)

1. **Распознать проблему** сформулировать цель и гипотезу.
2. **Выбрать отклики** измеримые, значимые для качества.
3. **Выбрать факторы и уровни** диапазоны, интервалы варьирования.
4. **Выбрать дизайн** ПФЭ, ДФЭ, RSM; число повторов; рандомизация.
5. **Выполнить эксперимент** строго по протоколу, контроль условий.
6. **Провести статистический анализ** модель, ANOVA, диагностика остатков.
7. **Сделать выводы и рекомендации** подтверждающие опыты.

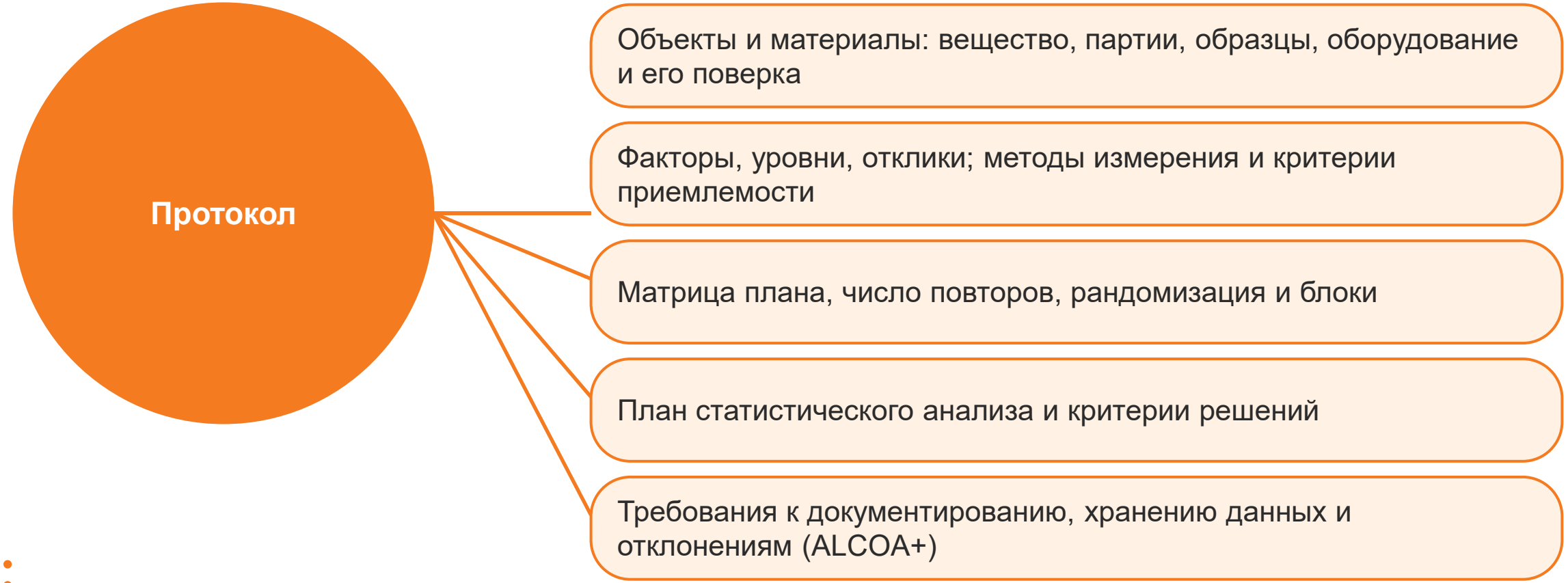


Выбор дизайна по цели исследования

Цель	Типичный дизайн	Число факторов	Результат
Скрининг значимых факторов	Дробный ФЭ, план Плакетта–Бермана	5 и более	Список ключевых факторов
Количественная оценка эффектов	Полный факторный эксперимент 2^k	2–4	Линейная модель с взаимодействиями
Оптимизация и кривизна	Центральный композиционный (CCD), Бокса–Бенкена	2–5	Квадратичная модель, поверхность отклика
Составы смесей	Планы для смесей (simplex-lattice)	Компоненты, сумма = 100 %	Оптимальный состав

Box–Behnken: Box, Behnken, Technometrics, 1960. Последовательная стратегия: скрининг → моделирование → оптимизация.

Структура протокола эксперимента



Повторы, контроль и случайная ошибка

- **Повторные опыты:** независимые повторы всего процесса, а не повторные измерения одной пробы.
- **Центральные точки:** 3–5 опытов на основном уровне – оценка ошибки и кривизны.
- **Контрольные группы:** плацебо, стандартный препарат, чистое вещество.
- **Блокирование:** партия сырья, день, оператор, прибор.
- **Ошибка эксперимента:** складывается из ошибки воспроизведения и ошибки измерения.



Ресурсы и ограничения плана

01

Время и стоимость

Число опытов растёт с ростом факторов; выбирают минимально достаточный план.

02

Материалы и мощность

Количество API и образцов, число животных (принцип 3R), доступность оборудования.

03

Этика и безопасность

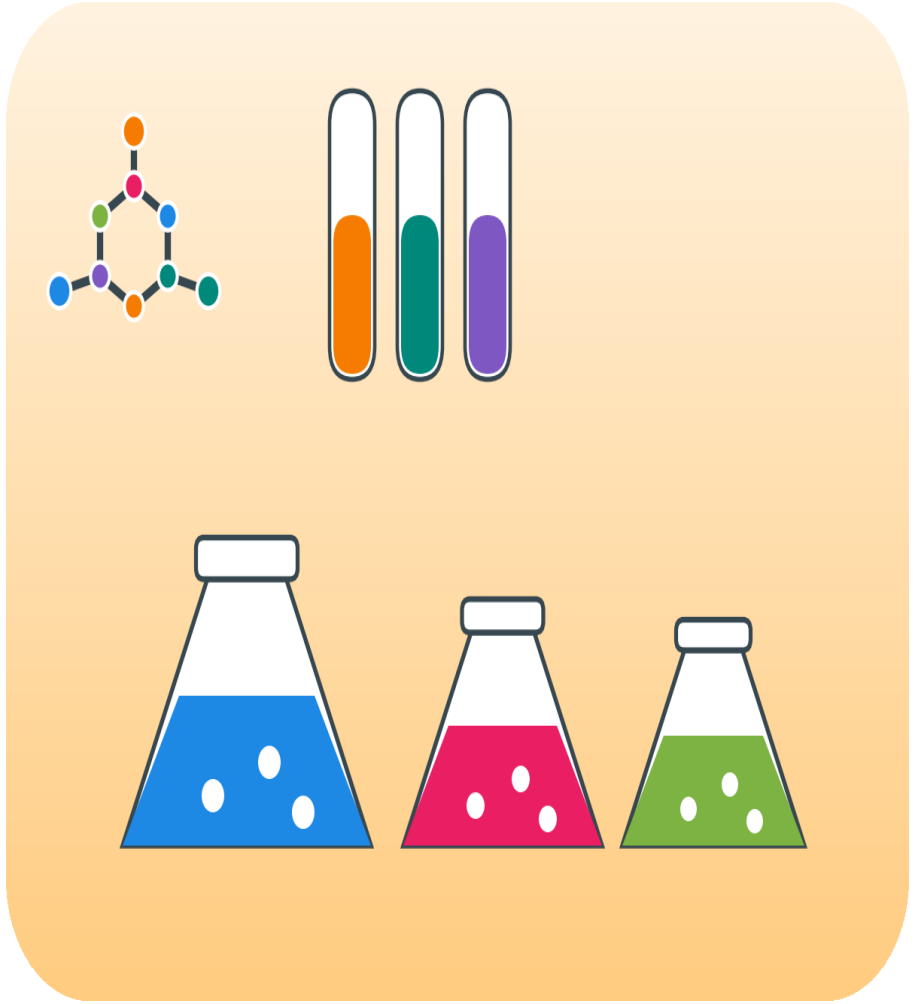
Одобрение этического комитета, GLP/GCP, охрана труда, обращение с отходами.



План должен быть реалистичным: недостаточная мощность приводит к ложноотрицательным результатам.

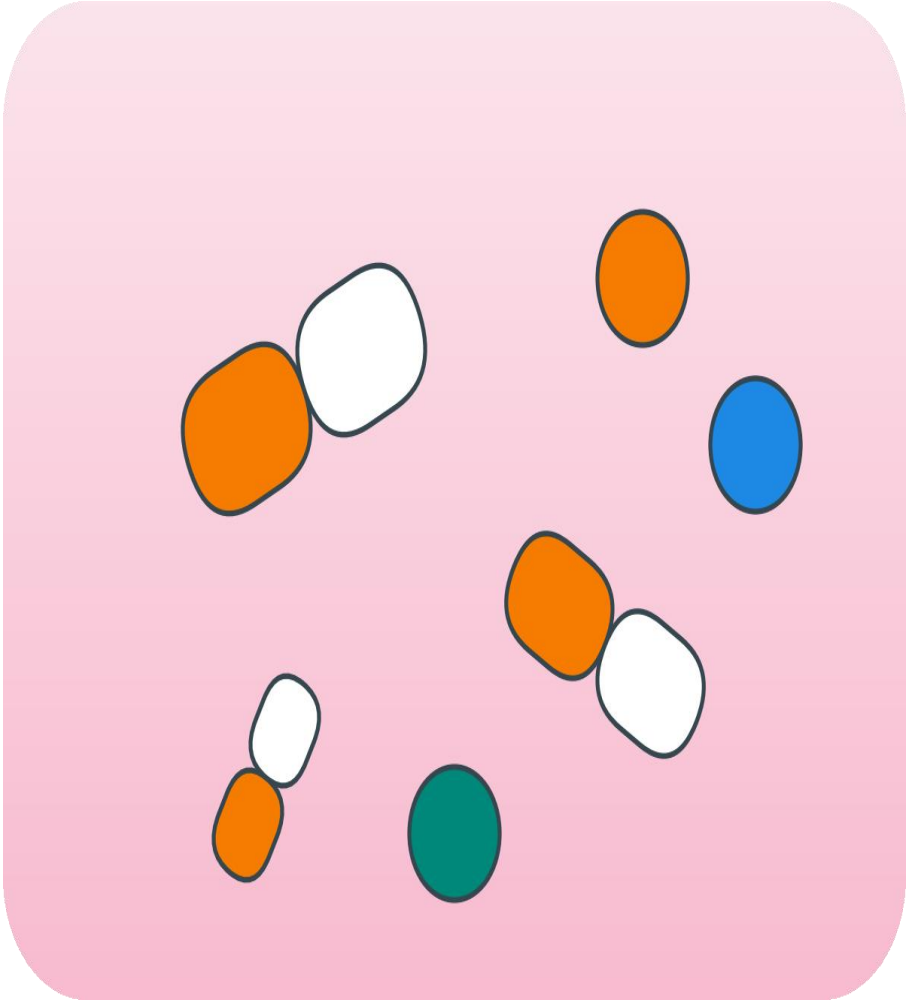
Пилотные эксперименты и валидация методик

- Пилотный эксперимент проверяет осуществимость, диапазоны факторов и вариабельность отклика.
- Аналитическая методика должна быть пригодна: специфичность, линейность, точность, прецизионность (ICH Q2).
- Результаты пилота используют для расчёта числа повторов и коррекции диапазонов.
- Критические отклонения от плана фиксируют и анализируют.



Пример плана: влияние факторов на растворение таблетки

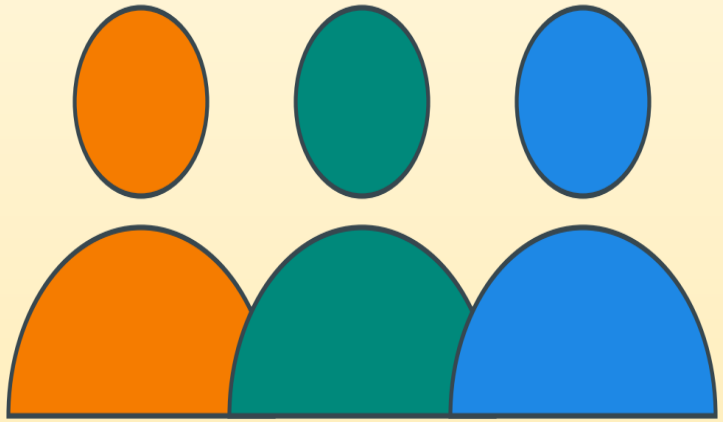
- **Отклик:** доля API, растворившегося за 30 мин (%).
- **Факторы:** связующее 2–6 %, разрыхлитель 1–5 %, сила прессования 10–20 кН.
- **Дизайн:** ПФЭ 2^3 (8 опытов) + 3 центральные точки = 11 опытов.
- **Рандомизация:** порядок выполнения установлен генератором случайных чисел.
- **Анализ:** множественная регрессия, ANOVA, проверка остатков.



Учебный пример

Типичные ошибки планирования

- Изменение одного фактора за раз (OFAT) вместо факторных планов.
- Слишком широкие или слишком узкие диапазоны факторов.
- Отсутствие повторов и контрольных образцов.
- План анализа выбирается после получения данных.
- Недостаточная документация и прослеживаемость.



Видеоматериалы и интернет-ресурсы для демонстрации

Видео (YouTube)

Full Factorial Design (DoE – Design of Experiments) Simply explained
Основы полного факторного плана

Exploiting Statistical Experiment Design to Accelerate Pharmaceutical R&D
DoE в фармацевтических R&D

Enabling Process Optimization through Design of Experiments
DoE для оптимизации процессов

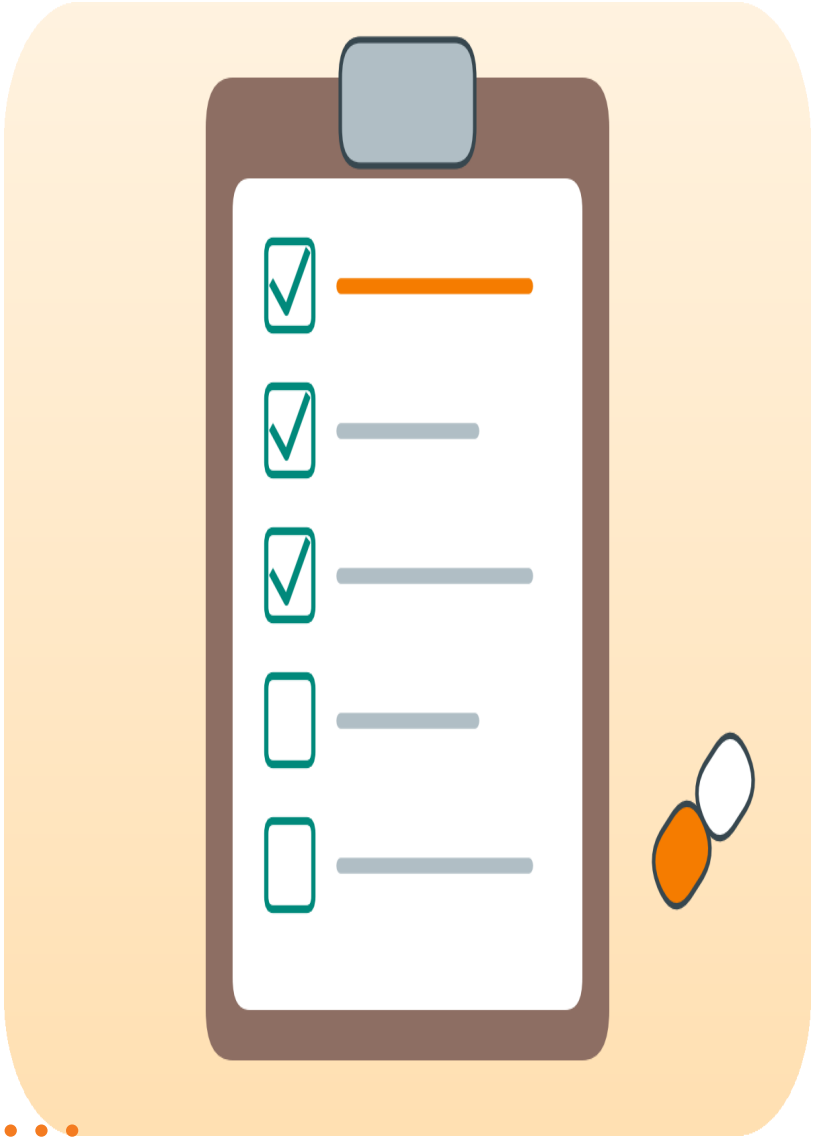
Сайты и базы данных

NIST/SEMATECH e-Handbook, гл. 5
Руководство по планированию эксперимента

ICH Quality Guidelines
Q2, Q8, Q9, Q11

R: пакет rsm (CRAN)
Методы поверхности отклика

ISPE – GMP resources
Нормативные ресурсы (из силлабуса)



Заключение

- План эксперимента определяет эффективность и достоверность исследования.
- Алгоритм: проблема → отклики → факторы → дизайн → выполнение → анализ → выводы.
- Тип дизайна выбирается по цели: скрининг, моделирование, оптимизация.
- Протокол фиксирует план, анализ и требования к документированию.
- Эксперимент планируют последовательно: от скрининга к оптимизации.

Список литературы

1. Montgomery D.C. Design and Analysis of Experiments. 10th ed. Hoboken: Wiley, 2019. 688 p.
2. Box G.E.P., Hunter J.S., Hunter W.G. Statistics for Experimenters. 2nd ed. Hoboken: Wiley, 2005. 664 p.
3. Box G.E.P., Behnken D.W. Some new three level designs for the study of quantitative variables // Technometrics. 1960. Vol. 2, No. 4. P. 455–475. https://doi.org/10.1080/00401706.1960.10489912
4. 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
5. ICH Q8(R2). Pharmaceutical Development. 2009; ICH Q2(R2). Validation of Analytical Procedures. 2023. https://www.ich.org/page/quality-guidelines
6. Sidnyaev N.I. Theory of experimental design and analysis of statistical data: a textbook for universities. Moscow: Yurait, 2011. 399 p.
7. Видео: см. слайд «Видеоматериалы» (YouTube; дата обращения: 11.11.2026).