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

Лекция 12.1

Эффективное использование планирования экспериментов (DoE) для разработки активных фармацевтических ингредиентов (API)

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

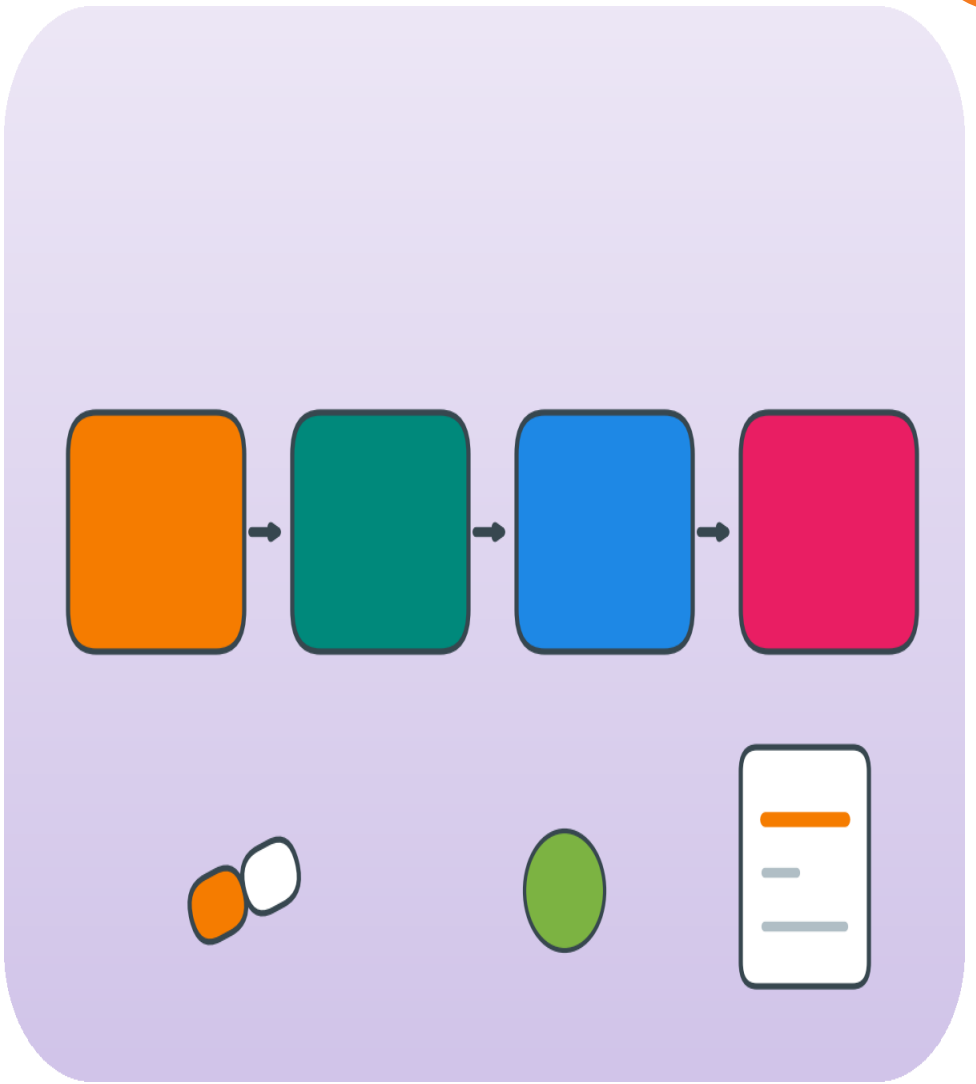
Образовательная программа: 7M10117 – Фармация (магистратура)

Лектор: PhD, ассоциированный профессор Калыкова А.С.

Алматы, 2026

Цель

Показать, как DoE применяется при разработке синтеза и кристаллизации API: выбор критических параметров процесса и показателей качества, скрининг, оптимизация, оценка робастности и построение пространства проектирования в соответствии с ICH Q8, Q9, Q11.

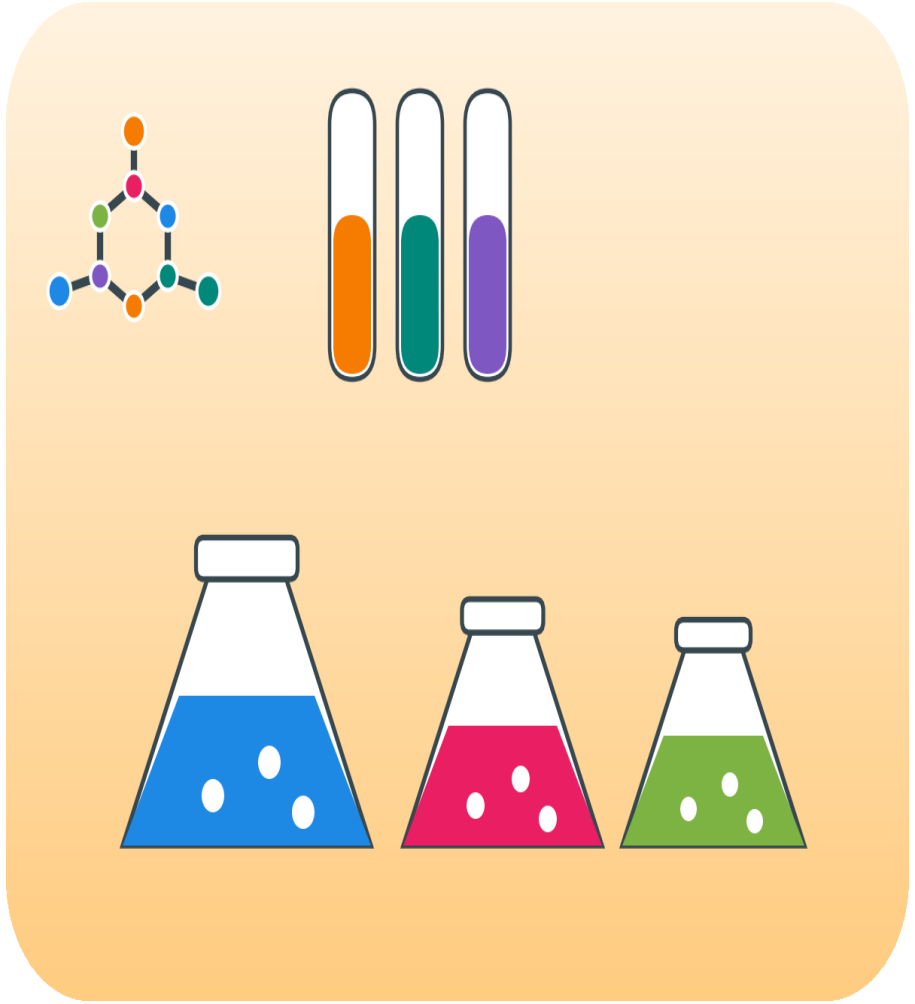


Вопросы для обсуждения

- Какие параметры процесса и показатели качества выбирают при разработке API?
- Как последовательно применяют скрининговые планы и RSM?
- Что такое пространство проектирования для субстанции?

API: от лабораторного синтеза к промышленному процессу

- API (активный фармацевтический ингредиент) – вещество, обеспечивающее фармакологическое действие препарата.
- Разработка процесса направлена на высокий выход, воспроизводимое качество, безопасность и экономичность.
- Традиционный подход OFAT (по одному фактору) не выявляет взаимодействий и требует больше опытов.
- DoE даёт количественную модель процесса и основу для обоснования диапазонов (Weissman, Anderson, 2015).



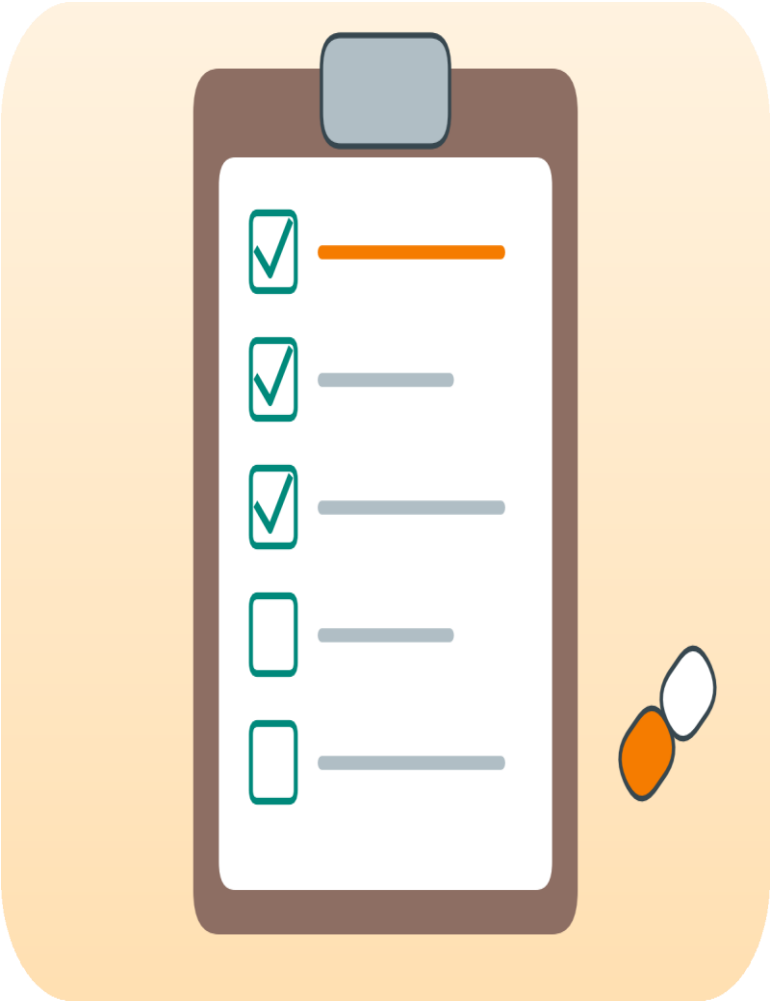
Показатели качества и параметры процесса синтеза API

Категория	Примеры	Роль
Критические показатели качества (CQA)	Выход, чистота, примеси, полиморфная форма, размер частиц	Отклики плана
Критические параметры процесса (CPP)	Температура, время, стехиометрия, катализатор, растворитель, скорость перемешивания	Факторы плана
Свойства материалов (CMA)	Качество сырья, влажность, чистота реагентов	Блоки или факторы
Ограничения	Безопасность, стоимость, экология	Границы диапазонов

ICH Q11: определение CQA лекарственной субстанции и обоснование диапазонов параметров процесса.

Этапы DoE при разработке процесса получения API

1. **Определить цели и CQA** целевой профиль качества субстанции.
2. **Оценка риска** диаграмма Исикавы, FMEA (ICH Q9) – выбор потенциальных CPP.
3. **Скрининг** ДФЭ или план Плакетта–Бермана – отбор значимых факторов.
4. **Оптимизация** ПФЭ, CCD, Бокса–Бенкена – модель и поверхность отклика.
5. **Робастность** малые вариации параметров вокруг оптимума.
6. **Пространство проектирования и контроль** границы, стратегия контроля.



Типы планов и их роль

01

Скрининг

ДФЭ, Плакетта–Бермана: 5–10 факторов за 8–16 опытов.

02

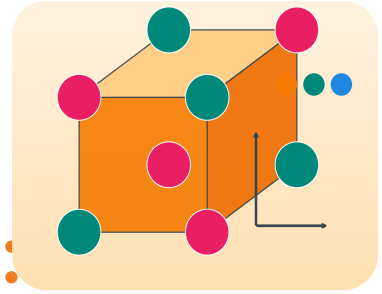
Моделирование и оптимизация

ПФЭ с центральными точками, CCD, Бокса–Бенкена: квадратичные модели.

03

Робастность

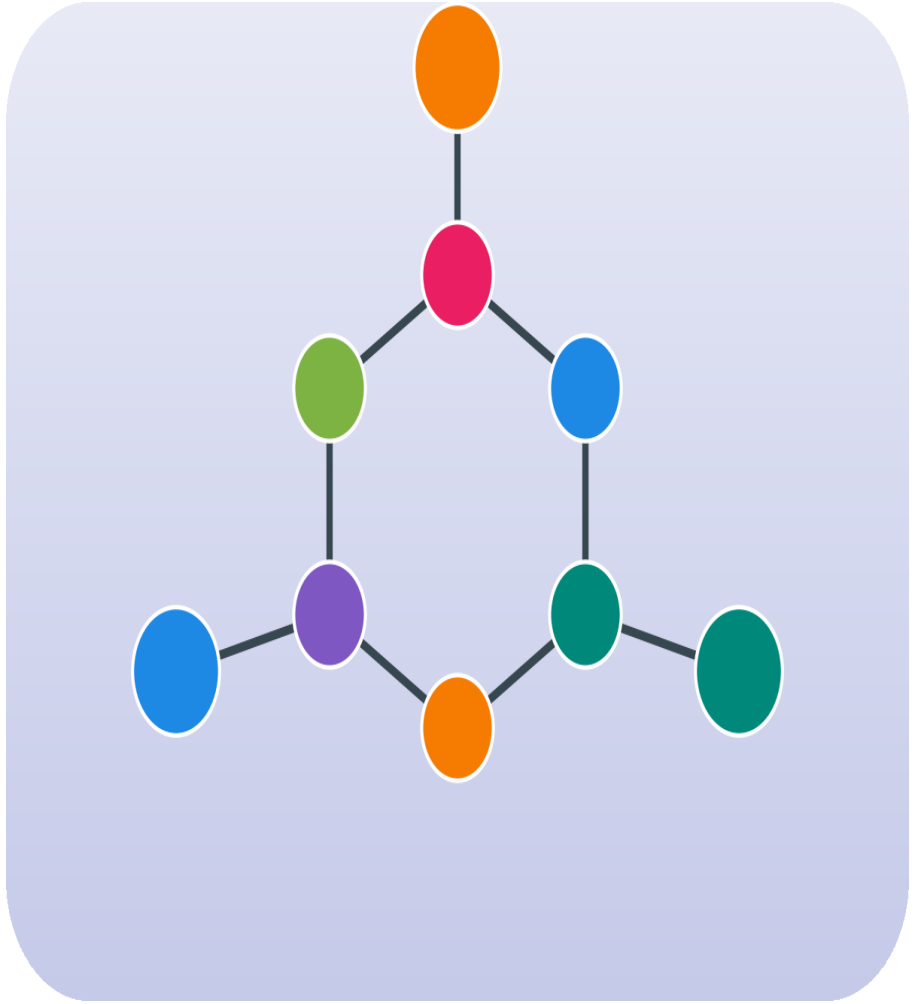
Дробные планы вокруг оптимума: влияние небольших отклонений параметров.



Последовательная стратегия минимизирует число опытов: от 10–16 в скрининге до 15–30 в оптимизации.

Пример: оптимизация стадии синтеза

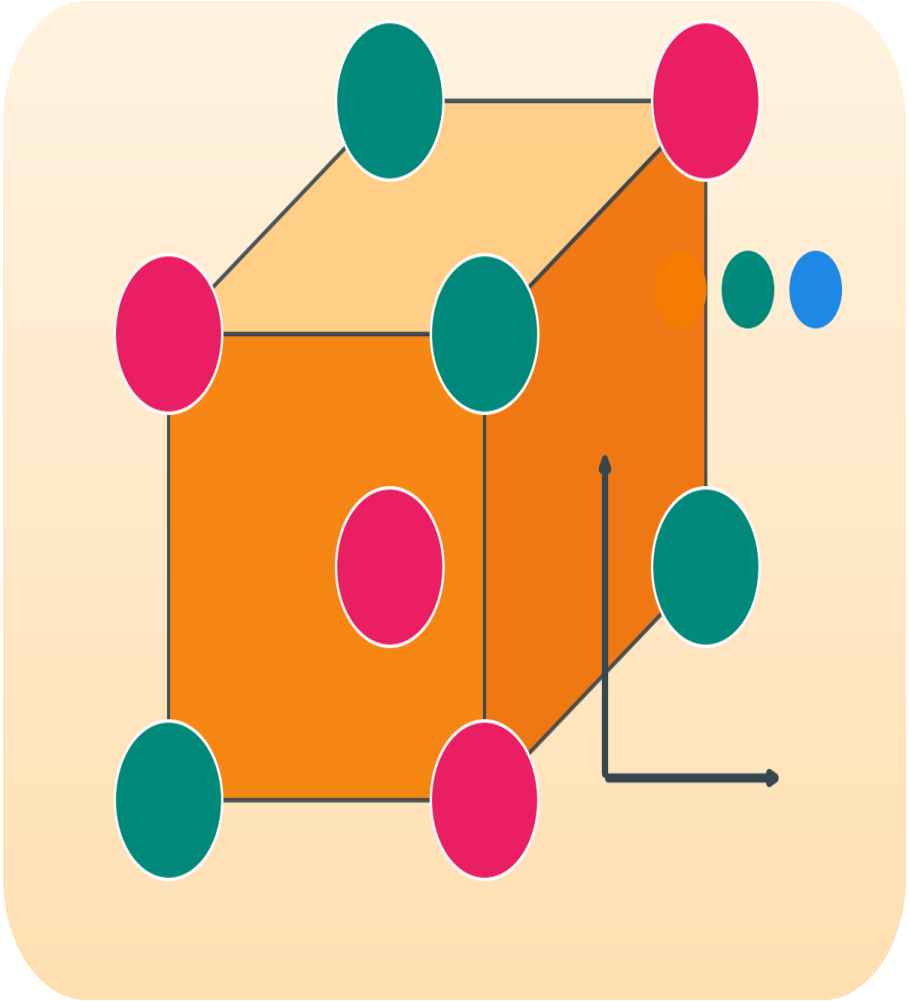
- **Реакция:** стадия кросс-сочетания, лимитирующая выход API.
- **Факторы:** температура 60–80 °C, загрузка катализатора 0,5–2 моль %, время 2–6 ч, эквиваленты реагента 1,0–1,5.
- **Отклики:** выход (%), содержание ключевой примеси (%).
- **Дизайн:** дробный 2^(4–1) (8 опытов) + 3 центральных → CCD по значимым факторам.
- **Результат:** модель отклика, область с выходом ≥ 90 % и примесью ≤ 0,15 %.



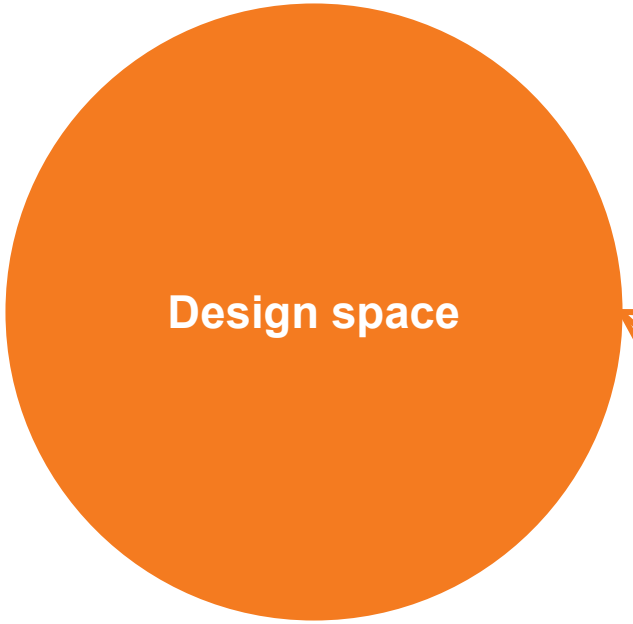
Учебный пример

DoE для кристаллизации и твёрдой формы API

- Факторы: скорость охлаждения, антирастворитель, начальная концентрация, затравка, скорость перемешивания.
- Отклики: выход, распределение частиц по размерам, полиморфная форма, чистота.
- Контроль полиморфизма критичен для растворимости и биодоступности.
- Методы анализа: XRPD, DSC, лазерная дифракция, ВЭЖХ.



Пространство проектирования субстанции



- Многомерная комбинация входных параметров, для которой показано обеспечение качества (ICH Q8)
- Строится по моделям DoE и проверяется подтверждающими опытами
- Перемещение внутри пространства не рассматривается как изменение
- Выход за границы – процедура управления изменениями
- Границы определяют надёжность: вероятность соответствия спецификации (Peterson, 2008)

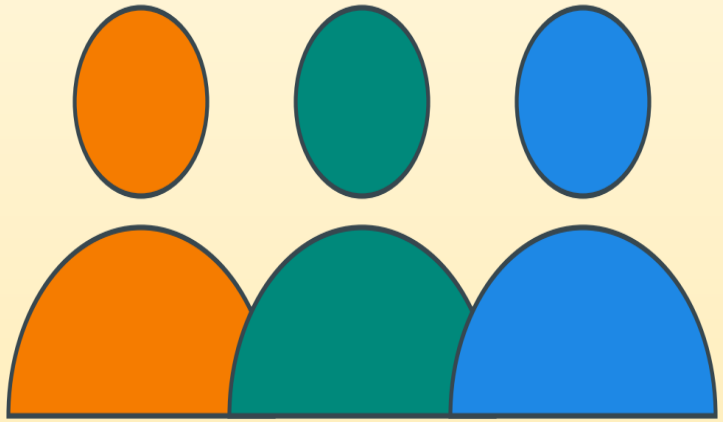
Регуляторный контекст и оформление данных

- **ICH Q8(R2), Q9(R1), Q10, Q11:** основа подхода QbD для субстанций и препаратов.
- **Досье (CTD, модуль 3):** описание разработки процесса, DoE-данные, пространство проектирования.
- **PAT:** технологии процессного аналитического контроля для мониторинга в реальном времени.
- **Жизненный цикл:** ICH Q12 – управление изменениями.



Типичные ошибки применения DoE для API

- Слишком узкие диапазоны: модель не охватывает рабочую область.
- Отсутствие повторных опытов и центральных точек.
- Игнорирование аналитической вариабельности.
- Экстраполяция модели за пределы изученного диапазона.
- Нет подтверждающих экспериментов.



Видеоматериалы и интернет-ресурсы для демонстрации

Видео (YouTube)

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

Part 4 – Design of Experiments (DoE) in Pharma with Case Study
DoE в фарме с кейсом

Enabling Process Optimization through Design of Experiments
Оптимизация процессов

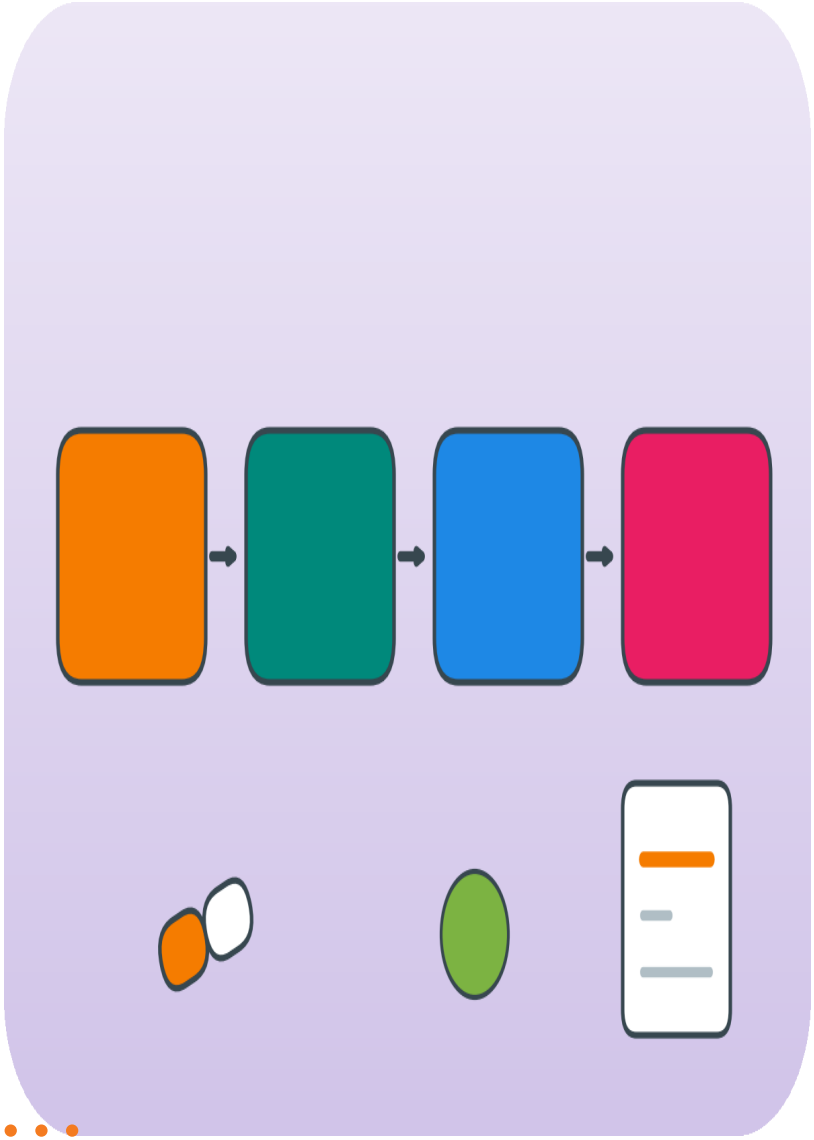
Сайты и базы данных

ICH Quality Guidelines (Q8, Q9, Q10, Q11)
Руководства ICH по качеству

ISPE – GMP resources
Нормативные ресурсы (из силлабуса)

WHO guidelines
Руководства ВОЗ (из силлабуса)

NIST/SEMATECH e-Handbook
RSM и факторные планы



Заключение

- DoE – основной инструмент разработки и оптимизации процесса получения API.
- План включает CQA, CPP, оценку риска, скрининг, оптимизацию и робастность.
- Результат – модель процесса и пространство проектирования.
- Подход соответствует QbD (ICH Q8, Q9, Q11).
- Подтверждающие опыты и документирование обязательны.

Список литературы

1. 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
2. Weissman S.A., Anderson N.G. Design of experiments (DoE) and process optimization. A review of recent publications // Organic Process Research & Development. 2015. Vol. 19, No. 11. P. 1605–1633. https://doi.org/10.1021/op500169m
3. 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
4. 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
5. ICH Q11. Development and Manufacture of Drug Substances. 2012; ICH Q9(R1). Quality Risk Management. 2023. https://www.ich.org/page/quality-guidelines
6. Montgomery D.C. Design and Analysis of Experiments. 10th ed. Hoboken: Wiley, 2019. 688 p.
7. Видео: см. слайд «Видеоматериалы» (YouTube; дата обращения: 11.11.2026).