

Э.Н. Бекболатова¹, З.Б. Сакипова¹, Л.Н. Ибрагимова¹,
А.С. Келеке¹, А.Ш. Икласова¹, К.А. Турдиева², А.Н. Жумагалиев²

ВАЛИДАЦИЯ ПРОЦЕССА ПОЛУЧЕНИЯ ЖИДКОГО ЭКСТРАКТА ИЗ ПЛОДОВ БОЯРЫШНИКА АЛМААТИНСКОГО (*CRATAEGUS ALMAATENSIS* POJARK)

¹Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

²Назарбаев интеллектуальная школа химико-биологического направления, г. Алматы

В статье представлены результаты валидационных испытаний критических операций технологического процесса получения экстракта из плодов боярышника алмаатинского (*Crataegus almaatensis*) методом мацерации с воздействием ультразвука в опытно-промышленных условиях в ТОО «ФитОлеум». Анализ оценки валидации процесса производства трех опытно-промышленных серий показал статистическую управляемость применяемых операций: относительное стандартное отклонение (RSD) не превышает 2 %, в контрольных картах Шухарта (изменение параметров процесса) отклонения отсутствуют, все значения находятся в диапазоне 3σ, нормальность Андерсона–Дарлинга (P) не превышает 1,0, индексы возможности процесса находятся в пределах регламентируемых норм. Установлено, что исследуемые критические параметры технологического процесса подтверждают его валидность, стабильность, непрерывность и эффективность от серии к серии и пригодность к выпуску продукции гарантированного качества.

Ключевые слова: боярышник, *Crataegus almaatensis*, производство, валидация, опытно-промышленные серии, технологический процесс.

E.N. Bekbolatova, Z.B. Sakipova, L.N. Ibragimova,
A.S. Keleke, A.Sh. Iklasova, K.A. Turdieva, A.N. Zhumagaliev

VALIDATION OF THE PROCESS OF PRODUCTION OF LIQUID EXTRACT FROM THE FRUIT OF THE ALMA-ATA HAWTHORN (*CRATAEGUS ALMAATENSIS* POJARK)

The results of validation of critical stages of technological process of obtaining *Crataegus almaatensis* fruits extract by means of maceration method applying ultrasound exposure under a pilot scale conditions at LLP "FitOleum" are described in the article. The analytical evaluation of validation process of three pilot scale batches production have revealed the statistical controllability of applied operations: relative standard deviation (RSD) is not more than 2%, in the Shewhart control charts (the change of process parameters) deviations are not present, all values are within 3σ, Anderson–Darling test results do not exceed 1.0, the indexes of process possibility are within accepted criteria. The analyzed critical parameters have shown the validity, stability, continuity and effectiveness of the technological process from batch to batch and its suitability for the release of guaranteed quality product.

Key words: hawthorn, *Crataegus almaatensis*, production, validation, pilot scale bathes, technological process.

Согласно государственной программе индустриально-инновационного развития на 2015-2019 годы перед Республикой Казахстан поставлены задачи по повышению конкурентоспособности страны путем развития собственной промышленности [1].

В рамках Государственной программы интеграции образования, науки и практики в Казахском национальном медицинском университете имени С.Д.Асфендиярова совместно с Trinity College Dublin, Ireland и Medical University of Lublin, Poland по инициативному проекту «Разработка этнофармацевтической карты флоры Казахстана» ведутся работы по изучению эндемического вида боярышника алмаатинского (*Crataegus almaatensis* Pojark) в качестве перспективного источника БАДов для создания новых фармацевтических продуктов. Разработан способ получения экстракта из плодов боярышника алмаатинского жидкого (далее – экстракт *C. almaatensis*) [2]. Технология переведена в условия производства в рамках пилотных серий на предприятии ТОО «ФитОлеум» [3-5]. Для получения продукта гарантированного качества необходимо, чтобы

технологический процесс (критические операции), оборудование и система были стабильными, непрерывными и эффективными. [6].

Целью работы является проведение валидации критических операций технологического процесса получения экстракта *C. almaatensis*.

Материал и методы

Экстракт *C. almaatensis* получен методом мацерации с воздействием ультразвука с использованием высушенных фрагментированных плодов *C. almaatensis* и 70% спирта этилового фармакопейного качества [2]. Для подтверждения валидности технологического процесса получения экстракта *C. almaatensis* произведено три опытно-промышленные серии готового продукта.

Результаты и обсуждение

План валидации технологического процесса разработан в соответствии с оценкой рисков критических стадий переносимой технологии, определены технологические параметры, критерии приемлемости, и результаты валидации технологического процесса представлены в нижеследующей таблице.

План валидации и результаты валидации технологического процесса производства экстракта *C. almaatensis*

Стадии процесса	Параметры	Регламентируемые нормы	Кол-во отбора проб в одной серии	Результаты исследования			
				RSD, %	Cp	Cpk	ККШ
Стадия 1 Подготовка сырья экстрагента (спирт этиловый 96% и вода очищенная)	Качество исходного сырья	В соответствии с ТИ	1	Исследованы все показатели качества			
	Масса (объем) используемого сырья, кг	±0,05	1	≤ 2	≥ 1,3	≥ 1,3	В пределах 3σ
	Время смешивания, мин	30	1	-			
	Скорость смешивания, об/мин	15	Каждые 10 мин	0	-	-	-
	Концентрация этанола, %	69–71	9 точек*	0,57	1,61	1,61	В пределах 3σ
	Количество спирта этилового, кг	±0,05	1	-			
Стадия 2 Подготовка ЛРС (измельчен-ные плоды)	Качество сырья	В соответствии с ТИ	9 точек*	≤ 2	≥ 1,3	≥ 1,3	В пределах 3σ
	Масса используемого сырья, кг	±0,05	1	-			
Стадия 3 Получение извлечения из ЛРС	Температура экстракции, °С	20±2 25±2 30±2	Каждые 30 мин	0,51 0,84 0,47	3,07 1,55 1,31	3,07 1,55 1,31	В пределах 3σ
	Время экстракции: замачивание, ч настаивание, ч обработка ультразвуком	4 24 Реглам. время	1	-	-	-	-
	Частота колебаний, кГц	20-40	Каждые 30с	0 0 0	- - -	- - -	- - -
	Идентификация биологически активных веществ (БАВ)	В соответствии с СП	9 точек*	0	-	-	-
	Концентрация спирта этилового	В соответствии с СП	9 точек*	0,52	2,04	1,64	В пределах 3σ
	Количественное определение	В соответствии с СП	9 точек*	0,76 0,49 0,49	1,74 1,54 1,50	1,74 1,54 1,50	В пределах 3σ
Стадия 4 Предварительная очистка	Скорость центрифугирования, об/мин	5000±50	Каждые 10 мин	0	-	-	-
	Время центрифугирования, мин	30	1	-	-	-	-
Стадия 5 Фильтрация	Размер пор фильтров, мкм	1,0; 0,5; 0,65/0,45	1	-	-	-	-
	Концентрация спирта этилового, %	В соответствии с СП	9 точек*	0,71	1,87	1,87	В пределах 3σ
	Количественное определение	В соответствии с СП	9 точек*	0,89 0,64 0,54	1,73 1,99 2,8	1,73 1,99 2,8	В пределах 3σ
	Качество полупродукта	В соответствии с СП	9 точек*	≤ 2	≥ 1,3	≥ 1,3	В пределах 3σ
Стадия 6 Подготовка флаконов, пробок и крышек	Качество упаковочных материалов	В соответствии с СП	9 проб	0	-	-	-
	Микробиологическая чистота	В соответствии с СП	9 «	0	-	-	-
Стадия 7 Фасовка, маркировка и упаковка в пачки готовой продукции	Объем заполнения упаковки, мл в начале в середине в конце	50±5 В соответствии ТИ, СП	9 « 9 « 9 «	0,07	4,19	4,02	В пределах 3σ
	Комплектность: в начале в середине в конце	В соответствии с СП	9 « 9 « 9 «	0	-	-	-
	Качество маркировки: в начале в середине в конце	В соответствии с СП	9 « 9 « 9 «	0	-	-	-
Стадия 8 Упаковка в картонные коробки	Комплектность	В соответствии с СП	1	0	-	-	-
	Маркировка	В соответствии с СП	1	0	-	-	-

* Отбор проб осуществляли с верхней и средней частей и со дна емкости. ККШ – контрольные карты Шухарта; СП – спецификация качества фирмы; ТИ – технологическая инструкция.

Квалификация оборудования проведена и время смешивания реактора, температура на этапе PV (валидация процесса). Установлена его валидность. Подверглись квалификации экстрагирования, частота колебаний, скорость центрифугирования, размер пор фильтров, следующие параметры оборудования: скорость объем заполнения флаконов. На основании

исследования контрольных карт вышеуказанных параметров установлено, что значительные отклонения отсутствуют, RSD не превышает 1%, индексы Ср и Срк находятся в пределах регламентируемых норм (см. таблицу).

Стадия подготовки ЛРС: сырье измельчали до размеров 1-3 мм, на 9 образцах проведено определение степени измельчен-

ности ЛРС. Результаты исследования измельченности ЛРС представлены на рисунке. Исследования показали, что количество сырья, не прошедшего сквозь сито с отверстиями диаметром 3 мм, составляет менее 3,0%, а количество сырья, прошедшего сквозь сито с отверстиями размером 1 мм, составляет не более 4,0 %.

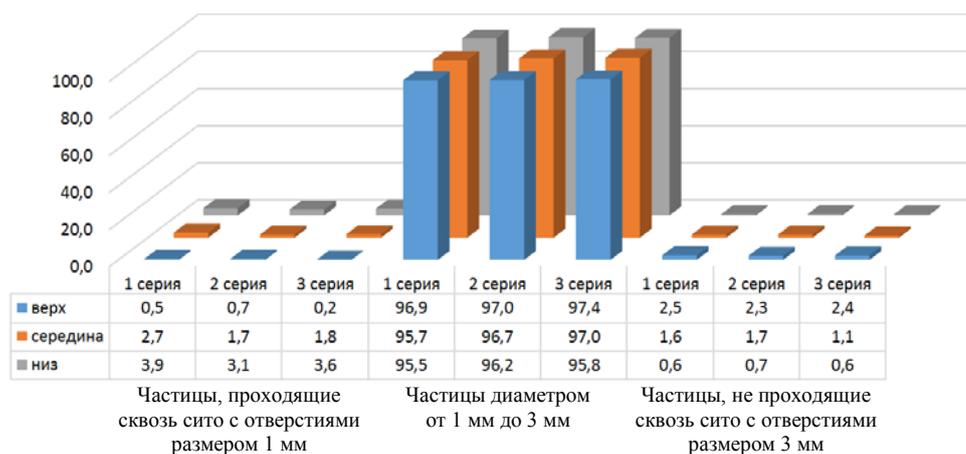


Рис. Диаграмма дисперсности частиц измельченного ЛРС

При оценке качества полученного полупродукта на стадии «Получение извлечения» все образцы представляли собой жидкость коричневого цвета с запахом и вкусом, свойственными боярышнику. При идентификации обнаружены антоцианидины, флавоноиды, сахара, гиперозид и рутин, содержание этанола варьируется от 68,5 до 69,7, количественное определение флавоноидов во всех образцах находится в пределах регламентируемых норм (таблица).

При трехступенчатой фильтрации полупродукт исследовали по следующим показателям качества: относительная плотность, сухой остаток, тяжелые металлы, микробиологическая чистота. Качество полупродукта сопоставимо с таковым предыдущей стадии, при этом количество тяжелых металлов находилось в пределах регламентируемых норм (Государственная фармакопея РК I), относительная плотность варьировалась в диапазоне от 0.929 до 0.931, сухой остаток составлял не менее 8%, микробиологическая чистота извлечения соответствовала требованиям ГФ РК I (категория 3В).

Экстракт *C. almaatensis* фасовали во флаконы из оранжевого стекла по 50 мл, укупоривали полиэтиленовыми крышками, маркировали и упаковывали в картонные пачки. Оценку качества маркировки и упаковки проводили в начале, середине и конце процесса. Укупорка флаконов и их маркировка соответ-

ствуют проекту АНД «Боярышника алмаатинского плодов экстракт жидкий» [3,7].

Выводы

Проведена валидация критических стадий технологического процесса получения экстракта *C. almaatensis*.

1. Установлено, что в технологическом процессе получения экстракта к критическим стадиям относятся: подготовка ЛРС и экстрагента, получение извлечения из ЛРС, предварительная очистка, фильтрация, фасовка, маркировка и упаковка готовой продукции.

2. Определены представленные в таблице параметры и объем отбираемых проб/исследований при валидации технологического процесса.

3. Доказано, что на протяжении всего технологического процесса микробиологическая чистота сырья, полупродуктов и продукта, а также используемого оборудования и воздуха неизменна, что подтверждает валидность процесса по данному показателю.

4. Постоянство во времени показателей качества указывает на стабильность критических стадий, производственного процесса в целом и гарантирует получение однородного продукта. На основании проведенных исследований был утвержден опытно-промышленный регламент на производство экстракта из плодов боярышника алмаатинского жидкого на предприятии ТОО «ФитОлеум».

Сведения об авторах статьи:

Бекболатова Эльмира Нышанбаевна – PhD докторант кафедры организации, управления и экономики фармации и клинической фармации КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова. Адрес: 050012, г. Алматы ул. Толе би 88. E-mail: elmirajumagulova@gmail.com.

Сакипова Зуриадда Бектемировна – д.фарм.н., профессор, декан Школы Фармации КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова Адрес: 050012, г. Алматы ул. Толе би 88. E-mail: sakipova.z@kaznmu.kz.

Ибрагимова Лилия Николаевна – к.фарм.н., ст. преподаватель кафедры технологии лекарств и инженерных дисциплин Школы Фармации КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова. Адрес: 050012, г. Алматы ул. Толе би 88. E-mail: pln_19@mail.ru.

Келеке Анель Сатжанкызы – студент 4 курса Школа Фармации КазНМУ, им. С.Д. Асфендиярова. Адрес: 050012, г. Алматы ул. Толе би 88. E-mail: nusha_an96@mail.ru.

Икласова Асем Шанжарканова – магистрант 1 курса Школы Фармации КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова. Адрес: 050012, г. Алматы ул. Толе би 88. E-mail: asema28_92@mail.ru.

Турдиева Ксения Асхатовна – обучающийся 11 класса Назарбаев интеллектуальной школы химико-биологического направления. Адрес: 050051, г. Алматы, мкр-н. Калкаман-2, ул. Елибаева, 2.

Жумагалиев Алмаз Нуланович – обучающийся 11 класса Назарбаев интеллектуальной школы химико-биологического направления. Адрес: 050051, г. Алматы, мкр-н. Калкаман-2, ул. Елибаева, 2. E-mail: almaz_annel@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

2. Указ Президента Республики Казахстан "Об утверждении Государственной программы индустриально-инновационного развития Республики Казахстан на 2015 – 2019 годы" от 1 августа 2014 г. № 874 [электронный ресурс]/URL: <http://adilet.zan.kz/rus/docs/U1400000874> (дата обращения: 5.02.2017)
3. Технология получения экстрактов из плодов боярышника алматинского (*Crataegus almaatensis* Pojark) / Э.Н. Бекболатова [и др.]// Сборник научных трудов VI международной научно-практической конференции «Современные достижения фармацевтической технологии и биотехнологии». – Харьков, 2017. – Вып. 3. – С. 22-27.
4. Приказ МЗСР РК «Об утверждении надлежащих фармацевтических практик» от 27 мая 2015 г. № 392 [электронный ресурс] / URL: <http://adilet.zan.kz/rus/docs/V1500011506> (дата обращения: 5.02.2017)
5. Technology Transfer. Good Practice Guide. [электронный ресурс]/URL:http://www.fptl.ru/biblioteka/transfer/ISPE_Technology-transfer_2003.pdf (дата обращения: 5.02.2017).
6. WHO Guidelines on transfer of technology in pharmaceutical manufacturing. WHO Technical Report Series. No. 961. 2011. [электронный ресурс]. URL:http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/TransferTechnologyPharmaceuticalManufacturingTRS961Annex7.pdf (дата обращения: 5.02.2017).
7. Валидация: общие понятия, проведение и документирование на примере производства препарата этодин форт/ А.У. Тулегенова [и др.]// Фармация Казахстана. – 2010. – Вып. 3. – С. 5-9.
8. Приказ МЗСР РК «Об утверждении Правил маркировки лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» от 16 апреля 2015 г. № 227 [электронный ресурс]/URL: <http://adilet.zan.kz/rus/docs/V1500011088> (дата обращения: 5.02.2017).

REFERENCES

1. Ukaz Prezidenta Respubliki Kazakhstan "Ob utverzhenii Gosudarstvennoi programmy industrial'no-innovatsionnogo razvitiya Respubliki Kazakhstan na 2015 – 2019 gody"(Decree of the President of the Republic of Kazakhstan " on approval Of the state program of industrial and innovative development of the Republic of Kazakhstan for 2015-2019") № 874. URL: <http://adilet.zan.kz/rus/docs/U1400000874> (5.02.2017) (in Russian)
2. Bekbolatova E.N. [et al.] Tekhnologiya polucheniya ekstraktov iz plodov boyaryshnika almatinskogo (*Crataegus almaatensis* Pojark) (Technology for obtaining extracts from the fruits of Almaty hawthorn (*Crataegus almaatensis* Pojark)). Sbornik nauchnykh trudov VI mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii «Sovremennye dostizheniya farmatsevticheskoi tekhnologii i biotekhnologii», Khar'kov, 2017, Vol. 3, p. 22-27. (in Russian)
3. Prikaz MZSR RK «Ob utverzhenii nadlezhashchikh farmatsevticheskikh praktik» № 392 (The order of MHSD of the RK "On approval of the appropriate pharmaceutical practices»). URL: <http://adilet.zan.kz/rus/docs/V1500011506> (available at: 5.02.2017) (in Russian)
4. Technology Transfer. Good Practice Guide. URL:http://www.fptl.ru/biblioteka/transfer/ISPE_Technology-transfer_2003.pdf (available at: 5.02.2017) (in English)
5. WHO Guidelines on transfer of technology in pharmaceutical manufacturing. WHO Technical Report Series. No. 961. 2011. URL:http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/TransferTechnologyPharmaceuticalManufacturingTRS961Annex7.pdf (available at: 5.02.2017). (in English)
6. Tulegenova A.U. [et al.] Validatsiya: obshchie ponyatiya, provedenie i dokumentirovanie na primere proizvodstva preparata etodin fort (Validation: general concepts, conducting and documenting on the example of drug production etodin fort). Farmatsiya Kazakhstana, 2010, Vol. 3, p. 5-9. (in Russian)
7. Prikaz MZSR RK «Ob utverzhenii Pravil markirovki lekarstvennykh sredstv, izdelii meditsinskogo naznacheniya i meditsinskoi tekhniki» (The order of MHSD RK " on approval of the rules of labeling of medicines, medical devices and medical equipment») № 227 /URL: <http://adilet.zan.kz/rus/docs/V1500011088> (available at: 5.02.2017). (in Russian)