

УДК: 615.453.6

А.Ю.БРАТАШОВА, З.Б. САКИПОВА, А.У.ТУЛЕГЕНОВА*Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова
г. Алматы, Республика Казахстан*sakupova.z@kaznmu.kz
+7 777 235 0202

ВАЛИДАЦИЯ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА «ГЛЮКОНИЛ®», ТАБЛЕТКИ, ПОКРЫТЫЕ ОБОЛОЧКОЙ, 1000 МГ»

Резюме. Проведена валидация технологического процесса препарата «Глюконил®, таблетки, покрытые оболочкой, 1000 мг». Для каждой критической стадии процесса определены оптимальные параметры технологического процесса, установлен перечень контролируемых показателей качества, влияющих на безопасность и эффективность лекарственного препарата, и критерии их приемлемости, разработана рациональная схема отбора образцов, обеспечивающая их репрезентативность. Результаты, полученные при производстве трех промышленных валидационных серий, доказывают постоянство и надежность процесса производства лекарственного препарата от серии к серии и для каждой единицы дозированной лекарственной формы.

Ключевые слова: валидация технологического процесса, критерии приемлемости, отбор образцов, показатели качества, технология получения таблеток, покрытых оболочкой.

Введение

Надлежащая производственная практика (GMP) представляет собой составную часть системы обеспечения качества лекарственных средств (ЛС), без которой невозможно современное фармацевтическое производство. Правилами GMP регулируются такие вопросы, как предотвращение загрязнений, соблюдение обязательств, заявленных при регистрации ЛС (соблюдение состава, технологии, оценка рисков, стратегия контроля, управление изменениями и т.п.) [1]. В 2015 году в силу вступили требования Приказа МЗ РК «Об утверждении надлежащих производственных практик» от 27 мая 2015 года № 392 (Приложение 3) [2]. Для производства ЛС, предназначенных для обращения на общем рынке Евразийского экономического союза, с 2016 года действует Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии (ЕЭК) «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза» от 03 ноября 2016 года № 77 (Приложение 15) [3-4].

Неотъемлемой частью GMP является валидация производственных процессов, подтверждающая их постоянство при выпуске ЛС независимо от серии ЛС, для каждой единицы лекарственной формы и упаковки. В настоящее время фармацевтическими предприятиями государств-членов ЕАЭС используется обновленная версия рекомендаций ЕЭК «О руководстве по валидации процесса производства лекарственных препаратов для медицинского применения» № 19 [5].

На основе указанных выше нормативных документов нами проведена валидация полного цикла производства лекарственно-

го препарата «Глюконил®, таблетки, покрытые оболочкой, 1000 мг». Исследования по валидации производственного процесса осуществлялись НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова» (Школы фармации, кафедра инженерных дисциплин) на производственной площадке ТОО «Абди Ибрахим Глобал Фарм» (Республика Казахстан). Валидация проводилась в связи с увеличением размера серии, предполагаемого в дальнейшем для рутинного производства лекарственного препарата на данной производственной площадке. **Цель** – проведение валидации технологического процесса производства лекарственного препарата «Глюконил®, таблетки, покрытые оболочкой, 1000 мг» и подтверждение его постоянства при выпуске готовой продукции.

Материалы и методы исследования

Исследования проводили с использованием Промышленного технологического регламента лекарственного препарата «Глюконил®, таблетки, покрытые оболочкой, 1000 мг» ТР-0029 на серию объемом 360 000 таблеток, на основании которого были установлены оптимальные значения критических параметров технологического процесса. Оценку качества субстанций для фармацевтического применения и лекарственного препарата осуществляли на основании требований и положений Государственной фармакопеи Республики Казахстан (ГФ РК) и основных фармакопей мира, признанных в Республике Казахстан (Европейской фармакопеи, Британской фармакопеи, Фармакопеи США), а также спецификаций качества для сырья и исходных материалов (СП.С1033.В.02, СП.С20108.А.00, СП.С20022.А.01, СП.С20005-

Таблица 1 – Перечень оборудования для производства лекарственного препарата «Глюконил®, таблетки, покрытые оболочкой, 1000 мг»

№	Наименование оборудования	Квалификация	
		IQ протокол	OQ протокол
1	Аппарат для нанесения оболочки	√	√
2	Аппарат для сушки в псевдооживленном слое	√	√
3	Мельница	√	√
4	Металлодетектор	√	√
5	Миксер	√	√
6	Миксер биновый	√	√
7	Таблетировочный пресс	√	√

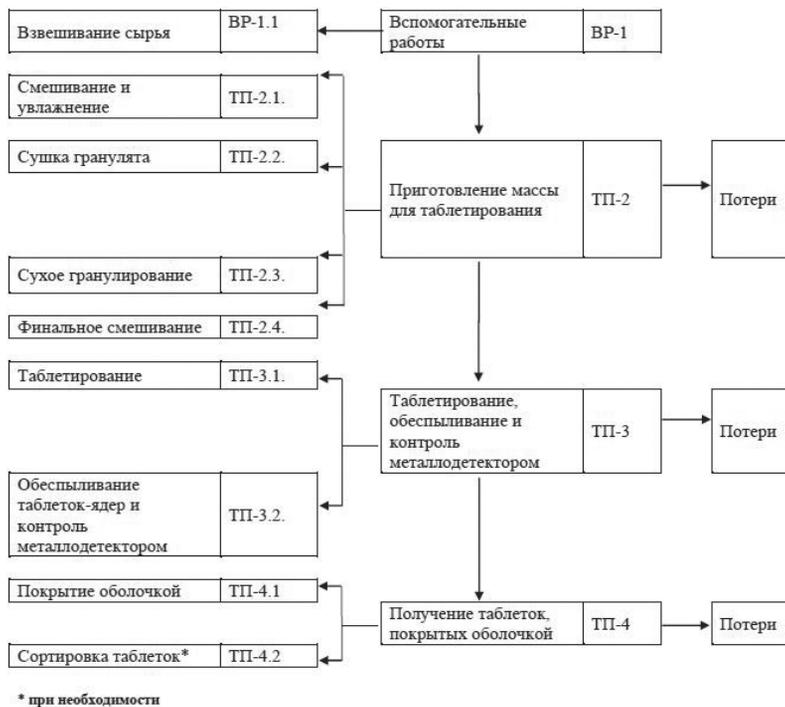


Рисунок 1 – Технологическая схема процесса производства лекарственного препарата «Глюконил®, таблетки, покрытые оболочкой, 1000 мг»

Таблица 2 – Показатели качества на стадиях смешивания и увлажнения ингредиентов, а также сушки гранулята при валидации технологического процесса лекарственного препарата «Глюконил®, таблетки, покрытые оболочкой, 1000 мг»

Показатели качества	Критерий приемлемости	Количество мест отбора	Общее количество проб	Масса проб (г)
Описание	Порошок белого или почти белого цвета	6 (В1, В3; С2, С3; Н1, Н4)	1×6=6	5×6=30
Потеря в массе при высушивании (%)	Стадия смешивания и увлажнения ингредиентов: 3.5 – 8.5			
	Стадия сушки гранулята: 0.5 – 3.0			

Таблица 3 – Результаты испытания по показателю качества «Потеря в массе при высушивании» на стадии смешивания и увлажнения ингредиентов (1) и сушки гранулята (2)

Место отбора	Серия					
	3861119		3871119		3881119	
	1	2	1	2	1	2
В1	5.02	0.83	4.67	0.78	5.21	1.07
В3	4.59	0.78	4.69	0.79	4.72	0.95
С2	4.28	0.96	4.60	0.73	4.72	1.18
С3	3.99	1.09	4.81	0.91	4.43	1.05
Н1	4.12	1.15	4.47	1.17	4.65	1.11
Н4	4.40	1.37	4.50	1.15	4.89	1.06

Таблица 4 – Показатели качества на стадии сухого гранулирования при валидации технологического процесса лекарственного препарата «Глюконил®, таблетки, покрытые оболочкой, 1000 мг»

Показатели качества	Критерий приемлемости	Количество мест отбора	Общее количество проб	Масса проб (г)
Описание	Порошок белого или почти белого цвета	6 (B1, B3; C2, C3; H1, H4)	1×6=6	5×6=30
Размер частиц (Ситовой анализ) (мкм)	Фактические данные	10 (B1, B2, B3, C1, C2, C3, H1, H2, H3, H4)	3	25×3=75

Таблица 5 – Результаты ситового анализа сухого гранулята

Серия	45 мкм	63 мкм	90 мкм	125 мкм	180 мкм	250 мкм	500 мкм	1000 мкм
3861119	92.30	1.85	4.14	2.64	0.30	0.06	0.05	0.05
3871119	89.10	0.90	2.96	2.58	1.21	0.42	0.32	0.17
3881119	3.28	4.38	8.41	12.65	8.60	24.13	27.70	8.04

Таблица 6 – Показатели качества на стадии финального смешивания при валидации технологического процесса лекарственного препарата «Глюконил®, таблетки, покрытые оболочкой, 1000 мг»

Показатели качества	Критерий приемлемости	Количество мест отбора	Общее количество проб	Масса проб (г)
Насыпная плотность (г/мл)	0.500 – 0.900	10 (сверху B1, B2, B3), (посередине C1, C2, C3), (снизу H1, H2, H3, H4)	1×10=10	20×10=200
Сыпучесть (с/100 г)	Фактические данные			
Потеря в массе при высушивании (%)	0.5 – 3.0	6 (B1, B3; C2, C3; H1, H4)	1×6=6	5×6=30
Однородность содержания (%)	95.0 – 105.0	10 (B1, B2, B3; C1, C2, C3; H1, H2, H3, H4)	1×10=10	5×10=50

Таблица 7 – Результаты испытания по показателю качества «Сыпучесть» на стадии финального смешивания

Количество мест отбора	Размер выходного отверстия насадки (мм)	Масса гранул (г)	Сыпучесть (с/100 г)
1 (с 10 мест)	25	100.00	Свободная сыпучесть не наблюдается
	15	100.00	-
	10	100.00	-

Таблица 8 – Результаты испытания по показателям качества «Насыпная плотность», «Потеря в массе при высушивании» и «Однородность содержания» на стадии финального смешивания

Серия	3861119	3871119	3881119
Насыпная плотность (г/мл)	0.539	0.683	0.612
Потеря в массе при высушивании (среднее значение) (%)	1.45	1.16	1.12
Однородность Содержания (среднее значение) (%)	100.1	97.7	98.0

Таблица 9 – Показатели качества таблеток-ядер при валидации технологического процесса лекарственного препарата «Глюконил®, таблетки, покрытые оболочкой, 1000 мг» (количество мест отбора образцов 6)

Показатели качества	Критерий приемлемости	Общее количество испытываемых таблеток-ядер	
Описание	Таблетки-ядра белого цвета, круглые, с двояковыпуклой поверхностью	56×6=336	
Толщина (мм)	6.5 – 7.5		
Диаметр (мм)	13.5 – 14.5		
Средняя масса таблетки (мг)	1064.0 ± 5 % (1010.8 – 1117.2)		
Однородность массы (%)	Отклонение от средней массы допускается у 18 из 20 таблеток-ядер не более ± 5 %, у 2 из 20 таблеток-ядер – не более ± 10 %		
Истираемость (%)	Не более 1		
Твердость (Н)	100 – 550		
Распадаемость (мин)	Не более 15		
Растворение (%/45 мин)	Не менее 75		2×6=12
Количественное определение (мг/табл.)	950.0 – 1050.0 (95.0 – 105.0 %)		7×6=42
Однородность дозированных единиц (%)	AV не более 15.0	4×6=24	

.А.01, СП.С20038.А.01, СП.С20047.А.01), промежуточных продуктов (СП.ПМ.0029.01, СП.ПЯ.0029.01, СП.НП.0029.01) и готового продукта (СП.ГП.0029.01, АНД РК 42-8829-17).

В технологическом процессе использовали следующие фармацевтические субстанции: метформина гидрохлорид, гидроксипропилцеллюлоза, магния стеарат, гипромеллоза, полиэтиленгликоль, титана диоксид производства Индии, Китая, Японии и Финляндии.

Технологический процесс производства представлен на рисунке 1 и состоит из следующих стадий: взвешивание сырья, смешивание и увлажнение, сушка гранулята, сухое гранулирование, финальное смешивание, таблетирование с обязательным контролем с помощью металлодетектора и покрытие оболочкой. Взвешенные ингредиенты метформина гидрохлорид и гидроксипропилцеллюлозу загружаются в миксер, где происходит их смешивание. По окончании времени перемешивания добав-

ляется увлажнитель (вода очищенная), после чего масса должна быть перемешана. Полученный влажный гранулят подвергают сушке в псевдооживленном слое. Далее идет процесс сухого гранулирования, который осуществляют на мельнице. Финальное смешивание полученной массы и магния стеарата (скользящее вещество) производится в миксере. Готовую массу подвергают таблетированию на таблет-прессе, функционирующем в комплексе с металлодетектором.

Процесс покрытия оболочкой таблеток-ядер начинается с подготовки раствора для покрытия путем смешивания вспомогательных веществ гипромеллозы, полиэтиленгликоля, титана диоксида и воды очищенной. Процесс производится в аппарате для нанесения оболочек.

Оборудование, используемое в процессе производства таблеток (таблица 1), имеет подтвержденный статус квалификации. Валидацию технологического процесса проводили на 3 после-

Таблица 10 – Результаты испытаний по показателям качества «Средняя масса и однородность массы», «Твердость» и «Растворение» таблеток-ядер

Места отбора	Средняя масса (мг)	Отклонение от средней массы (%)	Твердость (Н)	Растворение (%/45 мин)
Серия 3861С119				
1	1072.4	-1.9 +1.6	142.68	96.5
2	1077.6	-1.3 +1.2	159.61	97.7
3	1102.1	-1.7 +1.4	144.36	95.8
4	1091.3	-2.0 +2.3	163.47	98.6
5	1073.5	-2.4 +1.7	148.20	98.4
6	1076.7	-1.6 +2.5	137.70	98.3
7	1079.6	-1.9 +1.5	139.67	-
8	1087.1	-3.4 +2.7	154.74	-
Серия 3871119				
1	1084.9	-1.3 +1.0	149.64	90.3
2	1067.6	-1.4 +1.9	117.74	94.2
3	1087.8	-1.1 +1.1	117.29	94.9
4	1075.9	-1.3 +2.2	142.29	93.3
5	1075.9	-1.1 +2.0	143.64	96.0
6	1086.1	-1.3 +1.6	137.17	94.6
7	1078.9	-1.3 +1.2	116.69	-
8	1064.5	-1.8 +4.0	96.53	-
Серия 3881119				
1	1066.1	-1.6 +2.0	130.08	95.5
2	1078.7	-1.2 +1.8	105.61	98.4
3	1080.8	-1.5 +2.4	128.40	101.2
4	1077.6	-1.2 +1.6	101.03	94.8
5	1068.0	-1.7 +2.5	95.45	93.6
6	1080.4	-1.5 +1.4	123.65	96.0
7	1075.0	-1.1 +1.5	132.46	-
8	1070.1	-1.1 +2.9	116.53	-

Таблица 11 – Результаты испытаний по показателям качества «Однородность дозированных единиц» и «Количественное определение» таблеток-ядер

Серия	3861119	3871119	3881119
Результаты испытания			
Количественное определение			
Среднее значение (мг/табл.)	1029.70	1015.10	977.15
Однородность дозированных единиц			
Среднее значение (%)	103.0	101.2	97.7
Стандартное отклонение (%)	0.8	1.38	0.8
Относительное стандартное отклонение (%)	0.8	1.36	0.8
Доверительный интервал AV (%)	2.6	3.31	2.7

довательных промышленных сериях лекарственного препарата с номерами 3861119, 3871119, 3881119. Испытания промежуточных продуктов и готовой продукции по установленным показателям качества осуществляли с использованием соответствующего аналитического оборудования: прибора для определения влажности, ситовой вибрационной просеивающей машины, прибора для определения насыпной плотности, прибора для определения сыпучести, аналитических весов, прибора для определения распадаемости, прибора для определения истираемости, прибора для определения твердости, прибора для определения растворения, высокоэффективного жидкостного хроматографа, спектрофотометра. Размеры (толщина и диаметр) таблеток-ядер и таблеток, покрытых оболочкой, определяли с помощью штангенциркуля.

Результаты и обсуждение

Для проведения валидации необходимо установление критических стадий процесса производства данного лекарственного препарата. Определение таких стадий осуществляется на основании оценки рисков для качества лекарственного препарата. В результате к критическим стадиям технологического процесса нами были отнесены следующие:

- смешивание и увлажнение ингредиентов;
- сушка гранулята;
- сухое гранулирование;
- финальное смешивание для получения таблеточной массы;
- таблетирование;
- покрытие оболочкой.

На стадии смешивания и увлажнения ингредиентов, как правило, задают и контролируют следующие технологические параметры – время смешивания, и скорость вращения миксера (50 70 об/мин).

На данной стадии качество промежуточного продукта оценивали по показателям «Описание» и «Потеря в массе при высушивании», критерии приемлемости которых приведены в таблице 2. Образцы отбирали с 6 мест по 2 сверху, с середины и низа используемого оборудования в количестве 5 г с одной пробы.

Результаты испытания по приведенным выше показателям качества, полученные на стадии смешивания и увлажнения ингредиентов, отражены в таблице 3. Как видно, независимо от места отбора результаты испытания соответствуют допустимым пределам, установленным в спецификации внутрипроизводственного контроля качества по данному показателю. Это подтверждает, что процесс смешивания и увлажнения ингредиентов осуществлен равномерно, в результате чего получена однородная масса белого цвета с правильным распределением увлажнителя. На стадии сушки гранулята обычно задают и контролируют следующие технологические параметры – температура и время сушки. Оптимальные значения температуры составляли 40±5 °С, времени сушки (ориентировались на показатель «Потеря в массе при высушивании»).

На данной стадии оценку качества промежуточного продукта и отбор проб осуществляли аналогичным образом, что и на стадии смешивания и увлажнения ингредиентов (таблица 2).

Результаты испытания по показателю «Потеря в массе при высушивании», полученные на стадии сушки гранулята (таблица 3), находятся в пределах, установленных спецификацией, и доказывают корректность проведения данной технологической стадии.

На стадии сухого гранулирования контролируют размер частиц гранулята, измеряемый посредством ситового анализа. Оптимальный размер отверстий сита составляет 3.0 мм.

На данной стадии контроль качества промежуточного продукта проводили по показателям «Описание» и «Размер частиц», критерии приемлемости которых приведены в таблице 4. В отличие от предыдущих стадий отбор образцов для испытаний зависит от определяемого показателя качества. Для показателя «Описание» образцы отбирали с 6 мест по 2 сверху, с середины и низа, а для показателя «Размер частиц» – с 10 мест по 3 сверху, 3 с середины и 4 с низа используемого оборудования, объединяя 3 образца (верх, середина, низ) по 25 г.

Результаты ситового анализа сухого гранулята представлены в таблице 5. Приведенные данные указывают на высокую степень однородности полученного гранулята, а также воспроизводимости процесса сухого гранулирования согласно установленным параметрам.

Стадия финального смешивания контролируется с помощью единственного параметра – времени перемешивания.

Спецификация промежуточного продукта, полученного на данной стадии, включала следующие показатели: «Насыпная плотность», «Сыпучесть», «Потеря в массе при высушивании», «Однородность содержания» (таблица 6).

Отбор образцов для испытаний проводили по следующей схеме: «Насыпная плотность» – с 10 мест по 3 сверху, 3 с середины и 4 с низа используемого оборудования в количестве 20 г с одной пробы (3 объединенные пробы); «Сыпучесть» – с 10 мест по 3 сверху, 3 с середины и 4 с низа используемого оборудования в количестве 90 г с одной пробы (3 объединенные пробы), «Потеря в массе при высушивании» – с 6 мест по 2 сверху, с середины и низа используемого оборудования в количестве 5 г с одной пробы; «Однородность содержания» – с 10 мест по 3 сверху, 3 с середины и 4 с низа используемого оборудования в количестве 5 г с одной пробы.

Результаты испытаний, полученные на стадии финального смешивания, представлены в таблицах 7-8.

Полученные результаты испытаний соответствует допустимым пределам, установленным спецификацией промежуточного продукта, что свидетельствует о получении таблеточной массы надлежащего качества.

Стадию таблетирования осуществляли со средней скоростью 56 000 табл./ч. Качество полученных таблеток-ядер контролировали в соответствии со спецификацией, которая включала показатели, характерные для твердой дозированной лекарственной формы. К ним относятся «Описание», Толщина», «Диаметр», «Средняя масса и однородность массы», «Истираемость», «Твердость», «Распадаемость», «Растворение», «Однородность дозированных единиц», «Количественное определение». Последние три показателя качества связаны с основной характеристикой лекарственного препарата – эффективностью. Критерии приемлемости показателей качества для таблеток-ядер (таблица 9) соответствовали общим фармакопейным статьям ГФ РК и Фармакопеи США.

Схема отбора образцов определялась индивидуально для каждого показателя качества с целью обеспечения репрезентативности образцов: «Растворение» – с 6 мест в количестве 2 таблеток-ядер с одной пробы, «Однородность дозированных единиц»

– с 6 мест в количестве 4 таблетки-ядра с одной пробы, «Количественное определение» – с 6 мест в количестве 7 таблеток-ядер с одной пробы, во всех остальных случаях – с 6 мест в количестве 56 таблеток-ядер с одной пробы.

Все полученные образцы соответствовали приведенному выше описанию. Толщина и диаметр таблеток-ядер со всех точек отбора проявляли максимальную близость значений, составляя 6.60-7.14 мм по толщине, а значения диаметра были идентичны для всех трех серий в каждой точке отбора и равны 14.00 мм. Истираемость таблеток-ядер не превышала фармакопейных норм (не более 1 %), достигая всего 0.1-0.2 %. Время распада таблеток-ядер варьировало в диапазоне 11-12 мин для всех трех серий. Результаты по остальным показателям качества представлены в таблицах 10-11.

Таким образом, представленные результаты испытаний таблеток-ядер соответствуют фармакопейным критериям приемлемости, что доказывает постоянство их качества независимо от места отбора образцов и серии промежуточного продукта.

В дальнейшем полученные таблетки-ядра подвергали покрытию пленочной оболочкой, позволяющей облегчить пациенту прием внутрь (перорально) лекарственного препарата. Для проведения стадии покрытия были заданы и контролировались следующие технологические параметры с соответствующими оптимальными значениями: температура подаваемого воздуха – 70-90 °С, скорость насоса – 6-12 об/мин, скорость барабана – 1-8 об/мин, давление распыления – 0.1-0.5 мБар.

Качество таблеток, покрытых оболочкой, оценивали по тем же показателям, что и для таблеток-ядер, однако по ряду отдельных показателей имеется различие в критериях приемлемости. Допустимые нормы отклонения показателей «Средняя масса» и «Распадаемость» с учетом произведенной стадии покрытия оболочкой изменены до значений 1090.0 мг ± 5 % и 30 мин соответственно. Отличительным для данной стадии представляется показатель качества «Родственные примеси», влияющий на безопасность производимого лекарственного препарата. Критерии приемлемости для данного показателя определяются соответствием заданному предельному содержанию примесей: при-

месь А – не более 0.02 %; любая другая примесь – не более 0.5 %; сумма примесей – не более 1.0 %.

Для испытаний по необходимым показателям качества отбор образцов осуществляли следующим образом: «Описание», «Средняя масса и однородность массы», «Толщина», «Диаметр», «Распадаемость» – с 6 мест в количестве 20 таблеток с одной пробы; «Идентификация» (действующее вещество – метформин, краситель – титана диоксид), «Родственные примеси», «Однородность дозированных единиц», «Растворение», «Количественное определение» – с 6 мест в количестве 10 таблеток с одной пробы. Результаты испытаний по вышеуказанным показателям качества, полученные на стадии покрытия оболочкой, соответствовали критериям приемлемости, установленным в спецификации готового продукта. Средняя масса таблеток, покрытых оболочкой, находилась в диапазоне 1067.4 – 1089.4 мг, время их распада составляло 12 – 13 мин. Полученные результаты доказывают рациональность подобранной схемы отбора образцов для испытаний на данной стадии, а главное, однородность качества готовой продукции независимо от валидационных серий, для каждой единицы лекарственной формы.

Полученные результаты включены в отчет фармацевтического предприятия о валидации технологического процесса производства лекарственного препарата «Глюконил®, таблетки, покрытые оболочкой, 1000 мг».

Выводы. Проведена валидация технологического процесса препарата «Глюконил®, таблетки, покрытые оболочкой, 1000 мг». Для каждой критической стадии процесса определены оптимальные параметры технологического процесса, установлен перечень контролируемых показателей качества, влияющих на безопасность и эффективность лекарственного препарата, и критерии их приемлемости, разработана рациональная схема отбора образцов, обеспечивающая их репрезентативность. Результаты, полученные при производстве трех промышленных валидационных серий, доказывают постоянство и надежность процесса производства лекарственного препарата от серии к серии и для каждой единицы дозированной лекарственной формы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Александров А.В. «Первый принцип GMP «Постоянное совершенствование системы качества фармацевтической компании» <https://www.vialek.ru/press/articles/653/>
- 2 Приказ МЗ РК № 392 от 27.05.2015 г. «Об утверждении надлежащих производственных практик», Приложение 3
- 3 Решение № 77 от 03.11.2016 г. «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза», Глава 4
- 4 Руководство по валидации процесса производства лекарственных препаратов: информация и данные для предоставления в регистрационное досье
- 5 Рекомендация № 19 от 26.09.2017 г. «О руководстве по валидации процесса производства лекарственных препаратов для медицинского применения»

REFERENCES

- 1 Aleksandrov A.V. "The first principle of GMP "Continuous improvement of the quality system of a pharmaceutical company" <https://www.vialek.ru/press/articles/653/>
- 2 Order of the MH RK № 392 of 27.05.2015. "On Approval of Good Manufacturing Practices", Appendix 3
- 3 Decision No. 77 of 03.11.2016. "On Approval of the Rules of Good Manufacturing Practices of the Eurasian Economic Union", Chapter 4
- 4 Guidelines for validation of the drug manufacturing process: information and data to be submitted to the registration dossier
- 5 Recommendation No. 19 of 26.09.2017. "On Guidelines for Validation of the Production Process of Medicinal Products for Medical Use".

А. Ю. Браташова, З.Б. Сакипова, А.У.Төлегенова
 С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина
 университеті Алматы, Қазақстан Республикасы
 sakipova.z@kaznmu.kz
 +7 777 235 0202

A.Y. Bratashova, Z.B. Sakipova, A.U. Tulegenova
 Asfendiyarov Kazakh National Medical University
 Almaty, Republic of Kazakhstan
 sakipova.z@kaznmu.kz
 +7 777 235 0202

Түйін: «Глюконил®, қабықпен қапталған таблеткалар, 1000 мг» препаратының технологиялық процесінің валидациясы өткізілді. Процестің әрбір маңызды кезеңі үшін технологиялық процестің оңтайлы параметрлері анықталады, дәрілік препараттың қауіпсіздігі мен тиімділігіне әсер ететін бақыланатын сапа көрсеткіштерінің тізбесі және оларды қабылдау критерийлері белгіленеді, сынамалардың көрнекілігін қамтамасыз ететін іріктеудің ұтымды схемасы әзірленеді. Үш өнеркәсіптік валидациялық серияларын өндіру кезінде алынған нәтижелер дәрілік препаратты сериядан серияға дейін және дозаланған дәрілік нысанның әрбір бірлігі үшін өндіру процесінің тұрақтылығы мен сенімділігін дәлелдейді.

Түйінді сөздер: технологиялық процесінің валидациясы, қабылдау критерийлері, сынамалар алу, сапа көрсеткіштері, қабықпен қапталған таблеткаларды өндіру технологиясы.

Resume. The technological process of the preparation «Gluconil®, coated tablets, 1000 mg» was validated. For each critical stage of the process, the optimal parameters of the technological process are determined, a list of controlled quality indicators affecting the safety and efficacy of the medicinal product, and the criteria for their acceptability are established, a rational scheme for sampling is developed, ensuring their representativeness. The results obtained in the production of three industrial validation batches prove the consistency and reliability of the production process of the medicinal product from batch to batch and for each unit of the dosage form.

Key words: process validation, acceptance criteria, sampling, quality indicators, technology for producing coated tablets.

УДК: 615.32:582.893

K.K. ORAZBAY, Z.B. SAKIPOVA, L.N. IBRAGIMOVA, G.T. ZHUMASHOVA
 S. D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

tel.: 87772350202, e-mail: sakipova.z@kaznmu.kz

DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY FOR COLLECTION, DRYING AND STORAGE OF MEDICINAL PLANT RAW MATERIALS OF FERULA ZAILIYSKAYA (FERULA TRANSILIENSIS)

Резюме: The article presents the proper technology for the collection, processing, drying and storage of medicinal plant raw materials of the roots of the *Ferula transiliensis*. The optimal period for collecting roots - in early spring and late autumn, at the end of the growing season, was established by the research results. During this period, the maximum accumulation of essential oils in the organs of the plant occurs. It is recommended to dry the raw materials in the open air in the shade, without exposure to direct sunlight, or in dryers at a temperature not exceeding 40° C, and periodically turn them over.

Storage conditions are established: temperature not higher than 25 ° C, humidity 50 ± 5%, in well-ventilated premises.

Key words: medicinal plant raw materials, collection, drying, *Ferula transiliensis*, essential oils, gum, GACP (good agricultural and collection practices).

Relevance. Medicinal plant materials are whole or coarsely crushed roots of *Ferula transiliensis*, harvested in early spring and late autumn, at the end of the growing season. [1].

Ferula transiliensis belongs to the species of perennial plants of the *Ferula* genus of the Apiaceae family. Taproot, thickened, the neck is woody, branched, the branches are short, shrouded in fibers and stalks of dead leaves. Stems, being several, 40-70 cm tall, round, smooth, like the leaves, glaucous and glabrous, slightly branching

at the top. Basal leaves are collected in several petioles. Petioles are round, articulated near the plate, the latter is broadly rhombic in outline, repeatedly pinnately dissected into small lanceolate or lanceolate-ovate, thick, 3-10 mm long lobules, sometimes incised into several lobules. Stem leaves with a reduced plate are on lanceolate sheaths, the upper leaves without plates. Umbrellas are 10-18-rayed, without envelopes and with envelopes, unequal rayed, up to 8 cm long, spread apart, 0-20 flowered. The petals are 1mm long. Fruits