

УДК 615.786:615.451.16:615.012/.014

DOI: 10.15587/2313-8416.2016.59239

**ВАЛИДАЦИОННАЯ ОЦЕНКА ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ПРОИЗВОДСТВА ЭКСТРАКТА ЖИДКОГО ПУСТЫРНИКА ТУРКЕСТАНСКОГО**

© О. В. Сермухамедова, З. Б. Сакипова, Л. Н. Ибрагимова, Е. В. Гладух, С. В. Степаненко

**Цель.** Перенос технологии производства экстракта жидкого пустырника туркестанского и проведение ее валидации на предприятии ТОО «ФитОлеум» (заключение о соответствии GMP СТ РК 1617-2006 «Надлежащая производственная практика. Производство лекарственных средств. Основные положения» № 18 от 21 ноября 2014 г.).

**Методы.** Для оценки и интерпретации технологических параметров и показателей, определенных при контроле качества сырья, полупродукта и готового продукта применяли известные статистические методы. Концепция статистического регулирования процессов (SPC) заложена в основу всех принятых международных документов ICH Q8 «Фармацевтическая разработка», ICH Q10 «Фармацевтическая система качества», концепцию PAT и проект Руководства FDA по валидации процессов.

**Результаты.** В результате проведенных исследований разработана нормативная документация, регламентирующая надлежащий производственный процесс в исследуемых условиях. Получены сопоставимые данные по технологическим параметрам трех последовательно произведенных опытно-промышленных серий и подтверждена валидность технологического процесса производства экстракта.

**Выводы.** На основании проведенных исследований был разработан опытно-промышленный регламент на производство экстракта жидкого из травы пустырника туркестанского на предприятие ТОО «ФитОлеум»

**Ключевые слова:** трава пустырника туркестанского, экстракт жидкий, валидация технологического процесса, контрольные карты

**Aim.** The transfer of *Leonurus turkestanicus* liquid extract production technology and its validation at LLC «FitOleum» (GMP compliance report conclusion СТ РК 1617-2006 «Good Manufacturing Practice. Remedies production. Basic provisions» № 18, Nov. 21, 2014.).

**Methods.** Different known statistical methods have been used to evaluate and to interpret both technological parameters and indicators that were determined during quality control of herbal material, intermediate product, and final product. A Statistical process control (SPC) concept is applied as a basis for all accepted international instruments ICH Q8 «Pharmaceutical Development», ICH Q10 «Pharmaceutical Quality System», PAT Concept, and FDA Guidance for Process Validation.

**Results.** As a result of research normative documents that regulate manufacturing process in the test conditions have been developed. A comparable data across technological parameters of three consistently manufactured test production series have been obtained, as well as validity of the extract production technological process has been proved.

**Conclusion.** On the basis of research, the experimental-industrial procedure for *Leonurus turkestanicus* herb liquid extract production at the LLC «FitOleum» has been developed

**Keywords:** *Leonurus turkestanicus* herb, liquid extract, technological process validation, checklists

**1. Введение**

Одной из основных задач каждой страны является сохранение здоровья и работоспособности своих граждан, улучшение качества и увеличение продолжительности их жизни.

Для Казахстана эта задача особенно актуальна из-за ухудшения экономической ситуации и проблем экологии. Увеличилась заболеваемость населения, уменьшилась продолжительность жизни. Решению этих проблем может способствовать разработка научных основ создания природных лекарственных препаратов и активное их внедрение в современную структуру здравоохранения.

**2. Постановка проблемы в общем виде, актуальность темы и ее связь с важнейшими научными и практическими вопросами**

На модуле «Фармацевт-технолог» Казахского национального университета им. С. Д. Асфендиярова

(Казахстан) совместно с ТОО «ФитОлеум» (Казахстан) разработана технология получения экстракта жидкого из травы Пустырника туркестанского [1]. Общеизвестно, что пустырник обладает выраженным седативным эффектом превышающий таковой у валерианы [2].

**3. Анализ последних исследований и публикаций, в которых начато решение данной проблемы**

Успешно проведенная процедура валидации технологического процесса позволяет сделать заключение о том, что процесс обладает стандартностью, т. е. осуществляя производство коммерческих серий лекарственного препарата аналогично производству валидационных серий, производитель может быть уверен в качестве готовой продукции, соответствующем требованиям Нормативной документации. При этом мероприятия по контролю качества промежуточной продукции и готовой продукции во время

рутинного производства могут быть уменьшены (путем соблюдения и контроля критических технологических параметров в ходе процесса производства), тем самым производитель добивается значительной экономии финансов и времени.

Прежде всего, на этапе фармацевтической разработки препарата необходимо разработать спецификацию качества, АНД, в которых описаны фармакопейные показатели качества готового продукта, их регламентируемые нормы, и провести валидацию используемых методик.

#### 4. Выделение не решенных ранее частей общей проблемы, которой посвящена статья

На этапе переноса технологии необходимо определить факторы и характеристики, являющиеся критическими для качества продукта и необходимыми в управлении рисками для его качества при серийном производстве. При разработке технологического процесса провести исследования, на основе которых возможно последующее совершенствование, валидация, постоянная проверка и, при необходимости, обоснование процессно-аналитической технологии. Установить критические параметры производственного процесса, требующие контроля и управления, что необходимо для эффективного управления рисками в процессе производства, оценена степень понимания процесса, источников вариаций, и их влияние на процесс.

Для оценки и интерпретации технологических параметров и показателей, определенных при контроле качества сырья, полупродукта и готового продукта, необходимо применять известные статистические методы. Концепция статистического регулирования процессов (SPC) заложена в основу всех принятых международных документов ICH Q8 «Фармацевтическая разработка», ICH Q10 «Фармацевтическая система качества», концепцию PAT и проект Руководства FDA по валидации процессов [3].

#### 5. Формулирование целей (задачи)

Перенос технологии производства экстракта жидкого пустырника туркестанского и проведение ее валидации на предприятие ТОО «ФитОлеум» (заключение о соответствии GMP СТ РК 1617-2006 «Надлежащая производственная практика. Производство лекарственных средств. Основные положения» № 18 от 21 ноября 2014 г.).

#### 6. Изложение основного материала исследования (методов и объектов) с обоснованием полученных результатов

*Описание процесса производства.* При производстве экстракта жидкого используют следующие ингредиенты: надземную часть травы пустырника туркестанского, воду очищенную и спирт этиловый 96 % фармакопейного качества.

Технологический процесс состоит из следующих операций: приготовление экстрагента, подготовка ЛРС, получение извлечения из ЛРС, отстаивание, фильтрация, подготовка флаконов, пробок и крышек, фасовка, маркировка и упаковка в пачки готовой продукции, упаковка в картонные коробки.

Рассчитанное количество травы пустырника туркестанского измельчали на траворезке до размера 3–5 мм, делили на три равные части и загружали в мацерационные емкости (I), (II), (III). В мацерационную емкость (I) заливали рассчитанным количеством спирта этилового 70 % с учетом коэффициента поглощения, в соотношении 1:3. Экстрагирование проводили при температуре не выше 25 °С без принудительного перемешивания в течение 72 часов. По истечении времени производили слив, шрот отжимали, и соединяли сливы (1). В мацерационную емкость (II) заливали слив (1), настаивали без принудительного перемешивания в течение 72 часов, при температуре не выше 25 °С. По истечении времени проводили слив, после отжима шрота, сливы соединяли (2). В мацерационную емкость (III), заливали слив (2), экстрагировали 72 часа при тех же условиях. Затем производили слив, шрот отжимали, и соединяли сливы (3). Полученный полупродукт (слив 3) отстаивали при температуре не выше 8 °С в течение 24 часов. Отстоявшийся экстракт отделили от балластной массы, подвергли трехступенчатой фильтрации (размер пор фильтров: 1.0 мкм; 0.5 мкм; 0.65/0.45 мкм), фасовали во флаконы из оранжевого стекла для фармацевтического применения по 50 мл [1], произвели маркировку в соответствии с требованиями приказа № 227 от 16.04.2015 [4].

В процессе производства было использовано следующее оборудование: траворезка (Казахстан), весы (ЗАО «Масса – К», Россия), мацерационные баки (ГП «Черноморский судостроительный завод», Украина), установка «Полирующей фильтрации» УПФ.Р.3 (ООО «Технофильтр», Россия), аппарат для розлива УФМ -12 (Казахстан), закаточный полуавтомат ЗПА.П (ООО «ТНВ», Кыргызстан, г. Бишкек).

*Тест количественное определение.* Используемые растворы реактивов и растворители марки ч.д.а. были приготовлены в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Республики Казахстан [5–8].

*Испытуемый раствор.* 3.0 мл экстракта доводят 70 % (об/об) этанолом Р до объема 25.0 мл. К 3.0 мл полученного раствора прибавляют 3.0 мл 2 % раствора алюминия хлорида Р в 96 % этаноле Р, 0.1 мл кислоты уксусной ледяной Р, доводят объем раствора 96 % этанолом Р до 25.0 мл.

*Компенсационный раствор.* К 3.0 мл испытуемого раствора прибавляют 0.1 мл кислоты уксусной ледяной Р, доводят объем раствора 96 % этанолом Р до 25.0 мл.

Через 30 минут измеряют оптическую плотность (2.2.5) испытуемого раствора на спектрофотометре при длине волны 415 (±5) нм в кювете с толщиной рабочего слоя 10 мм.

Спектрофотометрические анализы проводили на спектрофотометре СФ-2000 (ЗАО «ОКБ СПЕКТР», Россия). В качестве вспомогательного оборудования и материала были использованы: весы аналитические («Shimadzu», Япония).

Статистический анализ результатов осуществляли при помощи программы «Minitab», версия 17. Стабильность процесса оценивали с помощью индивидуальных диаграмм и контрольных карт, принимая

размер группы равной 9. Нормальное распределение оценивали по тесту Андерсона-Дарлинга [9].

С помощью анализа рисков, проводимого на этапах переноса технологии, апробации процессов производства и контроля качества продукта, были определены контрольные точки и технологические параметры.

Для проведения валидации технологического процесса производства препарата были исследованы

три последовательно произведенные опытно-промышленные серии в размере 10 кг каждая. Перед началом валидационных работ технологического процесса, был проведен объем мероприятий по квалификации технологического и лабораторного оборудования, а также используемых аналитических методик.

Нами разработан план валидации процесса производства экстракта жидкого из травы пустырника туркестанского (табл. 1).

Таблица 1

План валидации технологического процесса производства экстракта сухого

Стадии процесса	Параметры	Регламентируемые нормы	Количество отбора проб в одной серии
Стадия 1 Приготовление экстрагента	Качество исходного сырья	В соответствии НТД:	1
	Масса (объем) используемого сырья	тех. регл ±0.05 кг	1
	Время смешивания	30 мин	1
	Скорость смешивания	15 об/мин	Каждые 10 мин
	Концентрация этанола	69–71 %	9 точек
	Количество спирта этилового	±0.05 кг	1
Стадия 2 Подготовка ЛРС	Качество сырья	В соответствии НТД:	1
	Масса используемого сырья	тех. регл ±0.05 кг	1
Стадия 3 Получение извлечения из ЛРС	Температура экстракции	от 20 до 25 °С	Каждые 10 мин
	Время экстракции		1
	Экстракция 1	72 ч	
	Экстракция 2	72 ч	
	Экстракция 3	72 ч	
	Идентификация биологически активных веществ (БАВ)	В соответствии с СП-фирмы	9 точек
Концентрация спирта этилового	В соответствии с СП-фирмы	9 точек	
Количественное определение	В соответствии с СП-фирмы	9 точек	
Стадия 4 Отстаивание	Температура при отстаивании	Не выше 8 °С	Каждые 10 мин
	Время отстаивания	72 ч	1
Стадия 5 Фильтрация	Размер пор фильтров	1.0 мкм; 0.5 мкм; 0.65/0.45 мкм	1
	Качество полупродукта	В соответствии с СП-фирмы	9 точек
Стадия 6 Подготовка флаконов, пробок и крышек	Качество упаковочных материалов	В соответствии с СП-фирмы	9 проб
	Микробиологическая чистота	В соответствии с СП	9 проб
Стадия 7 Фасовка, маркировка и упаковка в пачки готовой продукции	Объем заполнения упаковки	100±5 г В соответствии НТД: тех. регл, СП	9
	В начале		9
	В середине		9
	В конце	9	
	Комплектность	В соответствии с СП	9
	В начале		9
В середине	9		
В конце	9		
Качество маркировки	В соответствии с СП	9	
В начале		9	
В середине		9	
В конце	9		
Стадия 8 Упаковка в картонные коробки	Комплектность	В соответствии с СП	1
	Маркировка	В соответствии с СП	1

Основными критическими стадиями которого являются: приготовление экстрагента, получение извлечения из лекарственного растительного сырья (ЛРС), отстаивание, фильтрация, розлив во флаконы.

Приготовление экстрагента проводили смешиванием регламентированного количества этанола 96 % и воды очищенной в течение 30 мин скорость смесителя составляла стабильно 15 об/мин в течение всего промежутка времени. Готовый раствор исследовали на содержание этанола, образцы были отобраны с реактора с 9 точек (сверху, снизу и в середине) в трех сериях. Они находятся в пределах регламентируемых норм при этом относи-

тельное стандартное отклонение не превышает 1 %. Контрольные карты Шухарта указывают, что значительные отклонения отсутствуют (рис. 1). Проверку неоднородности выборки осуществляли при помощи расчета нормальности Андерсона-Дарлинга, значение Р в котором составило 0,065, что подтверждает нормальное распределение выборки. Нами были также исследованы индексы возможности процесса для данного показателя (рис. 2). Согласно полученным данным процесс является статистически управляемым, поскольку удовлетворяет требованиям  $Cp (1,79) \geq Cp_k (1,61) \geq 1,3$ .

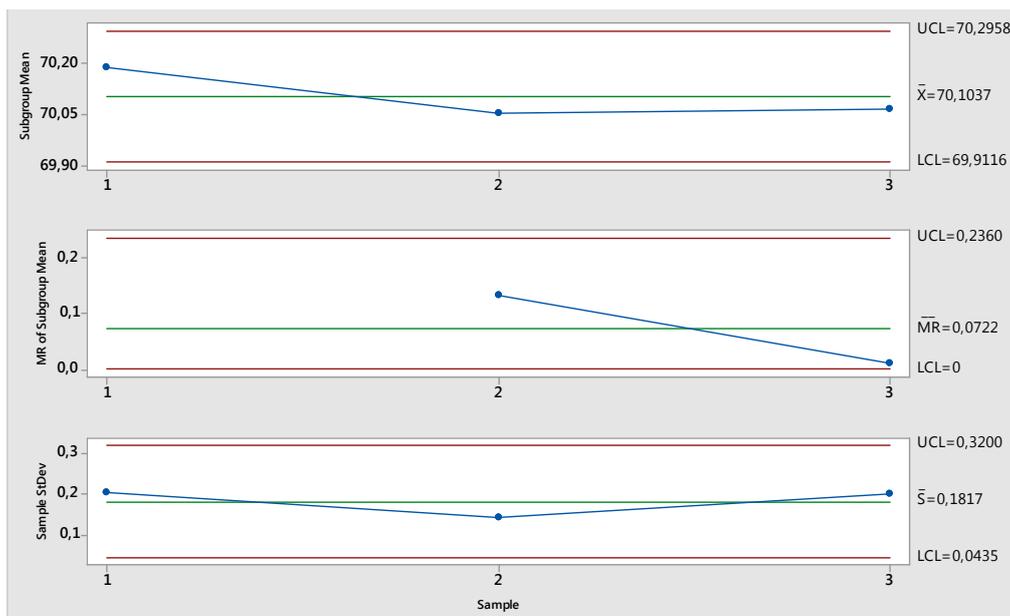


Рис. 1. Контрольные карты для индивидуальных значений (I), скользящего размаха (MR), стандартного отклонения (R/S) (I-MR-R/S) количественного содержания этанола в экстрагенте

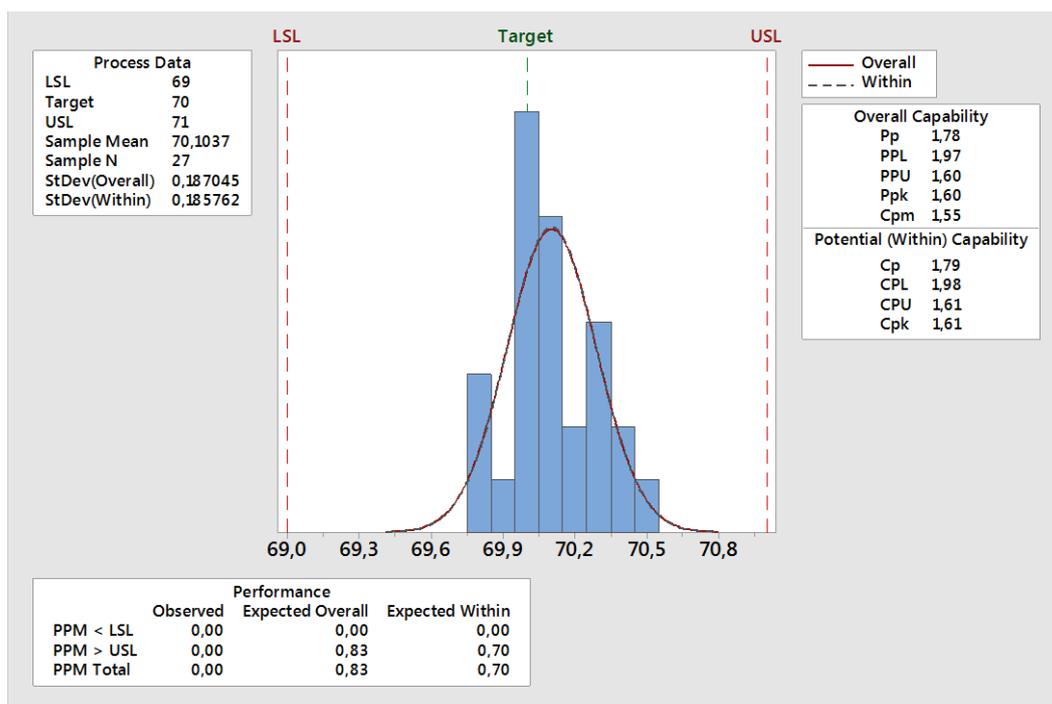


Рис. 2. Диаграмма анализа индексов возможности процесса количественного содержания этанола в экстрагенте

При приготовлении жидкого экстракта исследовали следующие фармако-технологические параметры: время и температуру экстракции, а также следующие показатели качества: описание, идентификация БАВ, этанол, количественное определение суммы флавоноидов. Температуру в реакторах контролировали каждые 10 мин в течение 72 ч при каждой экстракции (1, 2, 3). Контрольные карты Шухарта для

3-х серий свидетельствуют о том, что полученные данные находятся в диапазоне  $3\sigma$  и в пределах заданных регламентируемых норм, описанных в нормативной документации, относительное стандартное отклонение полученных результатов не превышает 2,0 %. Значительных отклонений в процессе не обнаружено, процесс стабилен во времени и находится в пределах регламентируемых норм (рис. 3, 4).

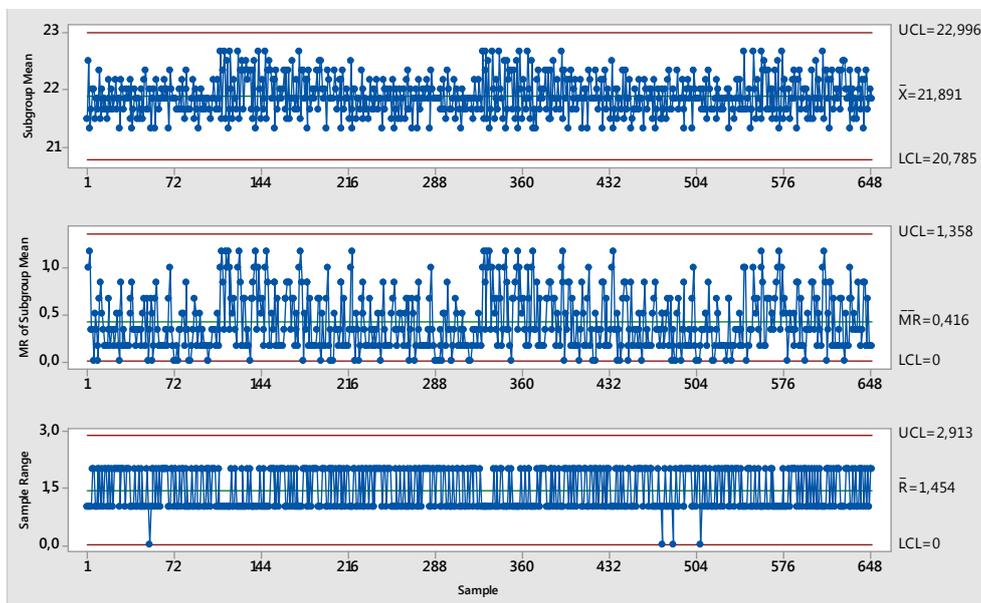


Рис. 3. Контрольные карты для индивидуальных значений (I), скользящего размаха (MR), стандартного отклонения (R/S) (I-MR-R/S) исследования температурного режима в реакторе при экстракции

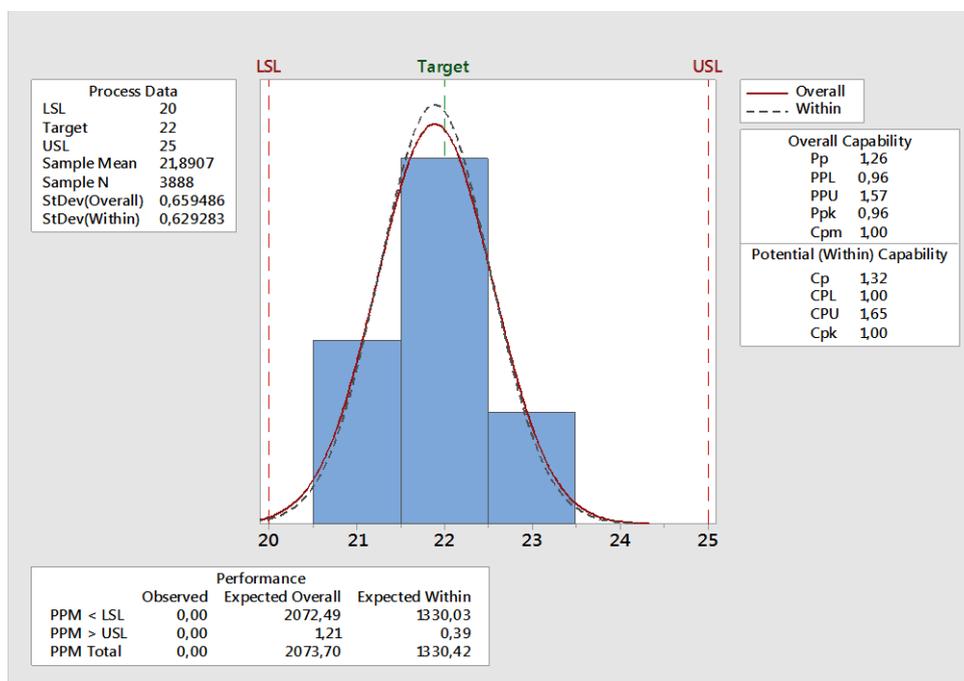


Рис. 4. Диаграмма анализа индексов возможности процесса температурного режима в реакторе при экстракции

При получении экстракта был проведен отбор проб из разных мест сборника: сверху 3 точки, в середине 3 точки и снизу 3 точки, и проведен анализ в трех повторностях. Результаты анализа всех образцов показали соответствие по изучаемым показателям качествам. По внешнему виду экстракт представлял

собой прозрачную жидкость зеленовато-коричневатого цвета, идентифицированы при помощи качественных реакций и метода ТСХ гликозиды, флавоноиды и иридоиды. Исследования концентрации этанола и суммы флавоноидов в экстракте показали, что результаты находятся в пределах регламентируе-

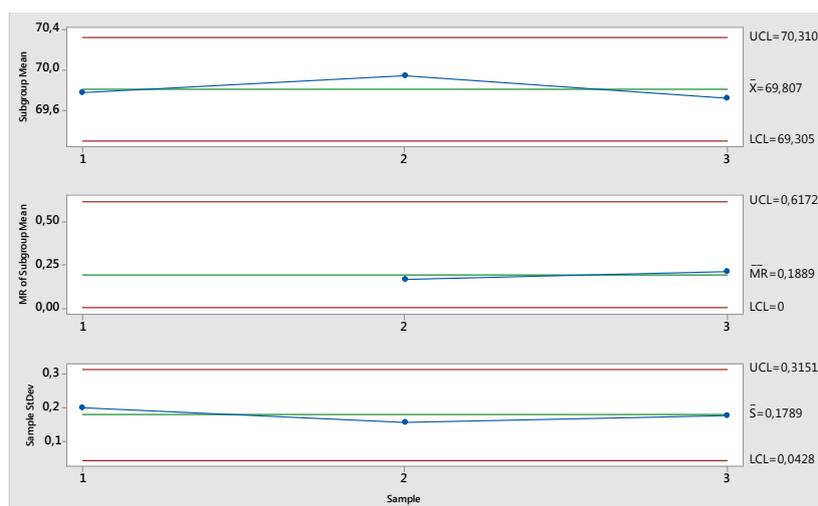
мых норм, относительное стандартное отклонение не превышает 1,5 %. Значение Р нормальности Андерсона-Дарлинга выше 0,05 (0,07 и 0,920, соответственно), что свидетельствует о нормальном распределении выборки и отсутствии особых случаев вариации. Контрольные карты свидетельствуют об отсутствии значительных изменений (рис. 5). Индексы Ср и Срк для этанола составляют 1,84 и 1,48, а для суммы флавоноидов 2,00 и 1,99 соответственно, при этом в обоих случаях Ср и Срк (рис. 6).

При отстаивании экстракта исследовали те же фармако-технологические параметры, что и при его приготовлении. Температуру в отстойниках контролировали каждые 10 мин в течение 72 ч. Температура при отстаивании находилась в диапазоне от 5 до 7 °С, значительных отклонений в процессе не обнаружено, процесс стабилен во времени. В контрольных картах все значения находятся в диапазоне 3σ, а также в пределах заданных регламентируемых норм, относительное стандартное отклонение полученных результатов не превышает 2,0 % (рис. 7, 8).

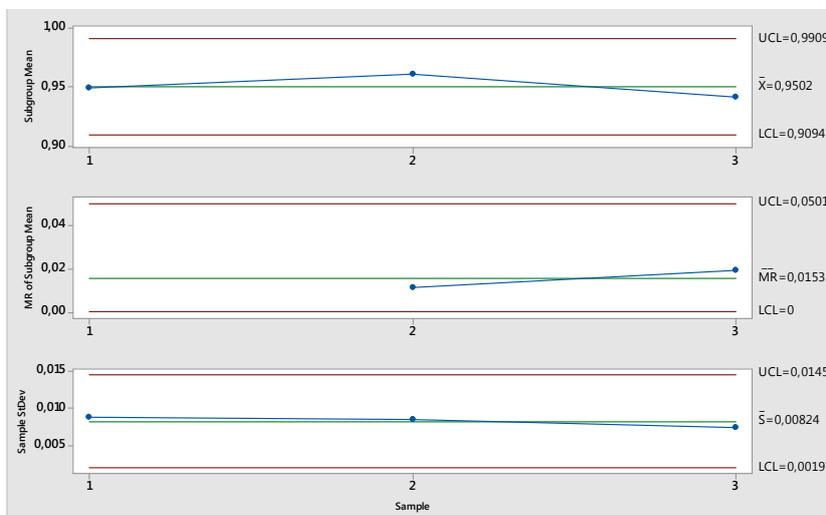
При фильтрации использовали трехступенчатую фильтрацию с использованием фильтров с раз-

мером пор: 1.0 мкм, 0.5 мкм, 0.65/0.45 мкм, полученный полупродукт проверяли по следующим показателям качества: описание, идентификация, относительную плотность, сухой остаток, тяжелые металлы, количественное определение, микробиологическая чистота; отбор проб осуществляли со сборника полупродукта также по 9 точкам в указанной последовательности. Качество полупродукта по всем показателям качества удовлетворяет требованиям его спецификации, наблюдалось отсутствие тяжелых металлов, продукция выдерживает испытания на микробиологическую чистоту. Контрольные карты, исследуемые сумму флавоноидов и сухой остаток, указывают на отсутствие значимых изменений (рисунок 9), при этом относительное стандартное отклонение полученных результатов не превышает 2,0 %, а при исследовании относительной плотности равно 0.

Исследуемый процесс характеризуется стабильностью, индексы Ср и Срк для суммы флавоноидов 3,41 и 3,12, сухого остатка 4,70 и 3,86 соответственно (рис. 10). Значение Р в выборке результатов анализа сухого остатка составило 0,336, что подтверждает нормальное ее распределение.

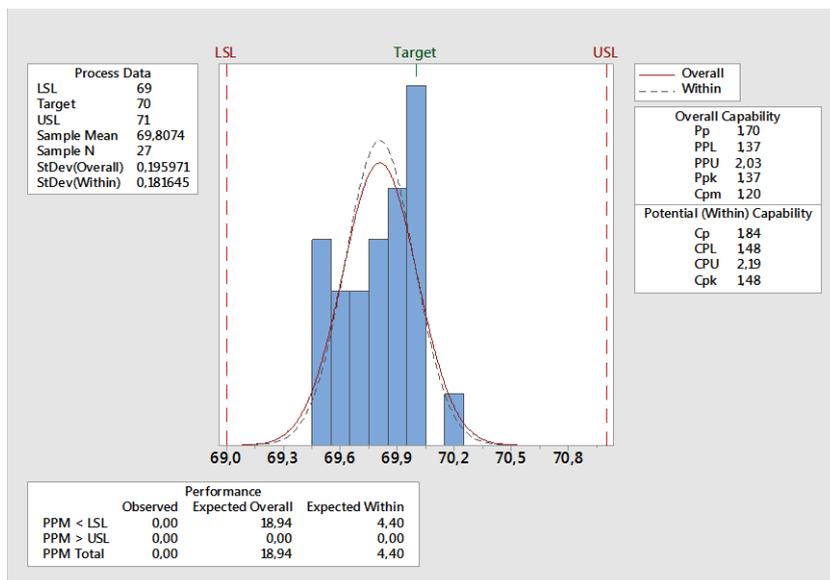


a

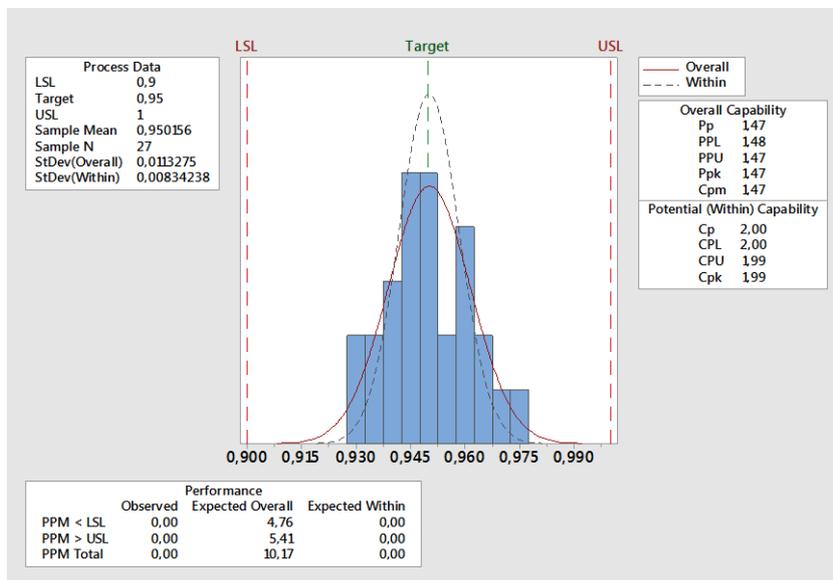


b

Рис. 5. Контрольные карты для индивидуальных значений (I), скользящего размаха (MR), стандартного отклонения (R/S) (I-MR-R/S): a – содержание этанола; б – содержание суммы флавоноидов при экстракции



а



б

Рис. 6. Диаграмма анализа индексов возможности: а – содержание этанола; б – содержание суммы флавоноидов при экстракции

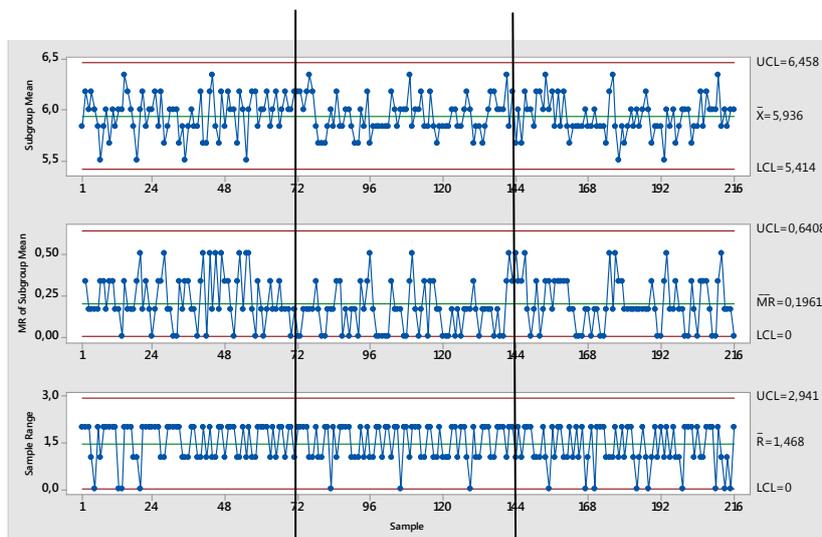


Рис. 7. Контрольные карты для индивидуальных значений (I), скользящего размаха (MR), стандартного отклонения (R/S) (I-MR-R/S) исследования температурного режима при отстаивании

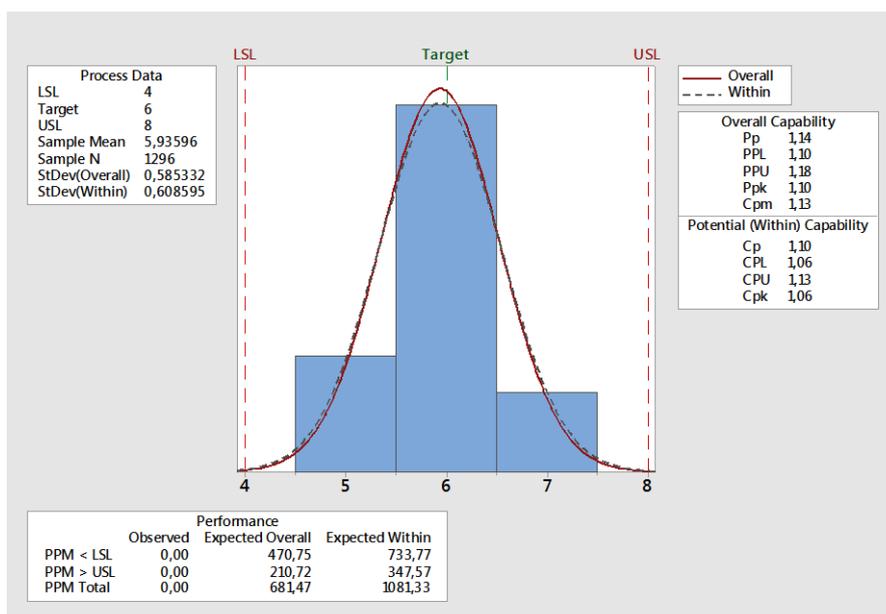


Рис. 8. Диаграмма анализа индексов возможности процесса температурного при отстаивании

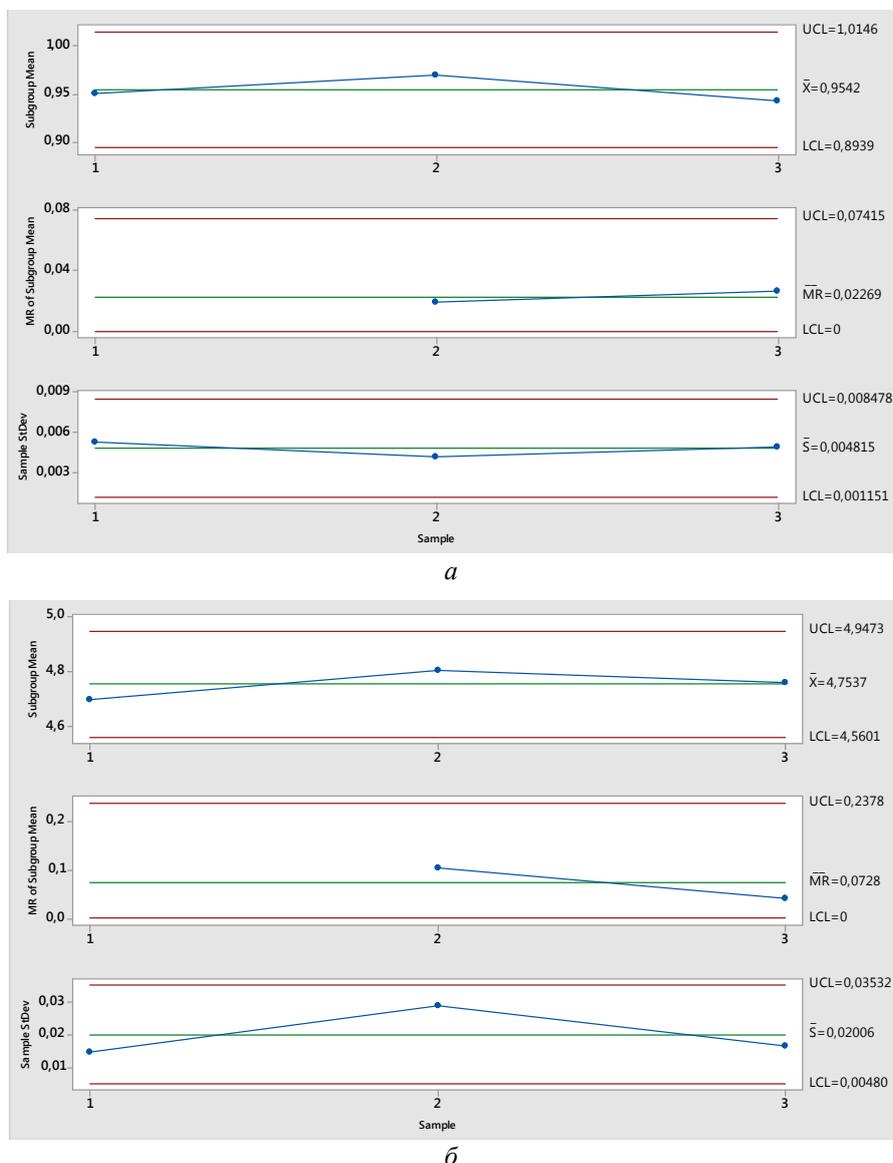
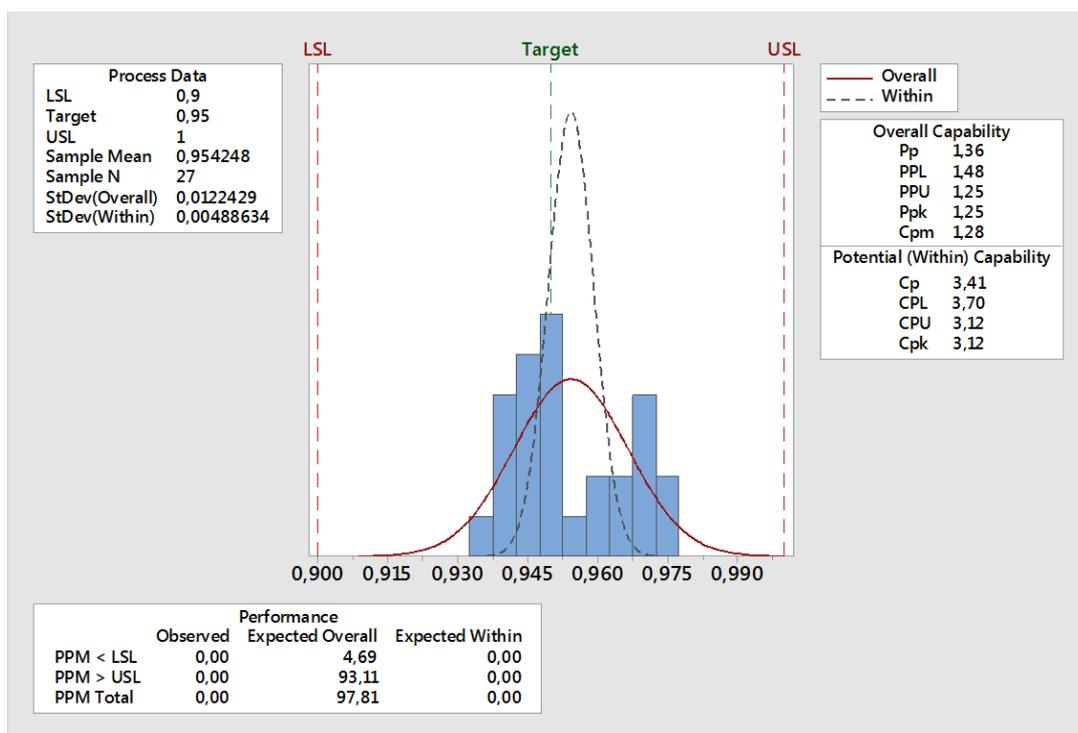
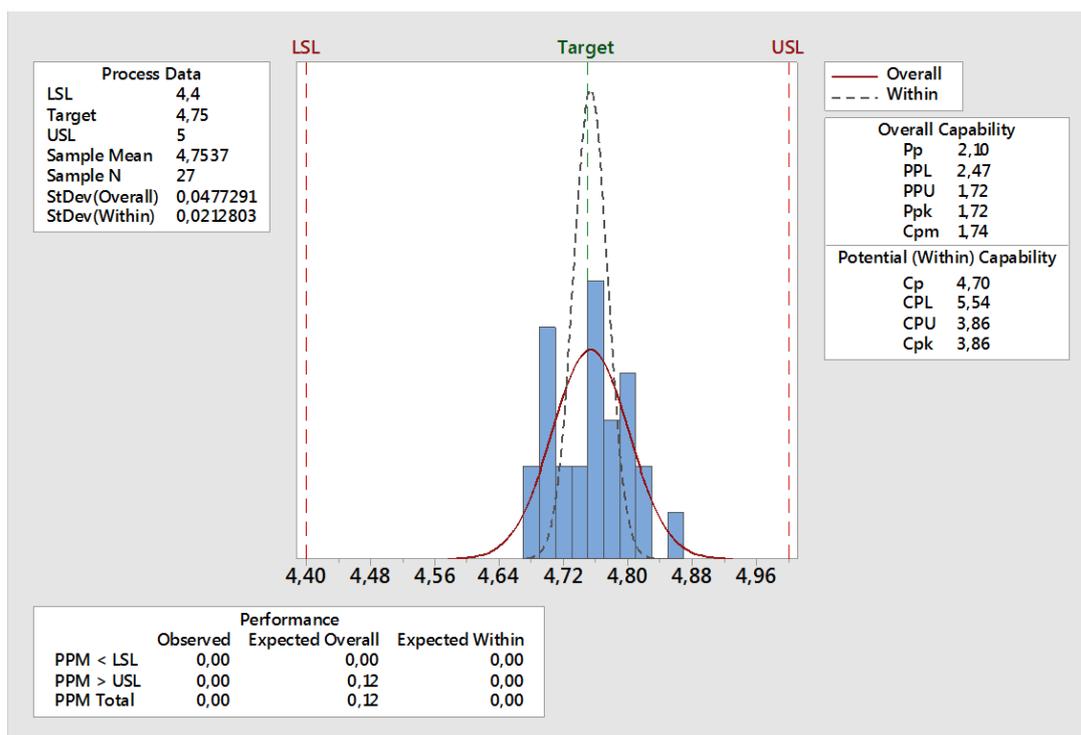


Рис. 9. Контрольные карты для индивидуальных значений (I), скользящего размаха (MR), стандартного отклонения (R/S) (I-MR-R/S): *a* – содержание суммы флавоноидов в готовом экстракте; *б* – сухой остаток



a



b

Рис. 10. Диаграмма анализа индексов возможности: а – содержание суммы флавоноидов; б – сухой остаток в готовом экстракте

После подтверждения качества полупродукта его фасуют во флаконы по 50 мл, завинчивают полиэтиленовыми крышками, маркируют и упаковывают в пачки. Во время фасовки в начале, в середине и конце процесса проводят отбор проб в количестве 9 единиц при каждом отборе и проводят анализ на объем заполнения упаковки, качество маркировки, укупорки и комплектности, на

наличие дефектов и несоответствий. Контрольные карты, исследуемые объем содержимого упаковки, указывают на отсутствие значимых изменений (рис. 11), при этом относительное стандартное отклонение полученных результатов не превышает 1,0 %. Изучаемый процесс характеризуется стабильностью, индексы Ср и Срк составляют 9,28 и 9,14 соответственно (рис. 12).

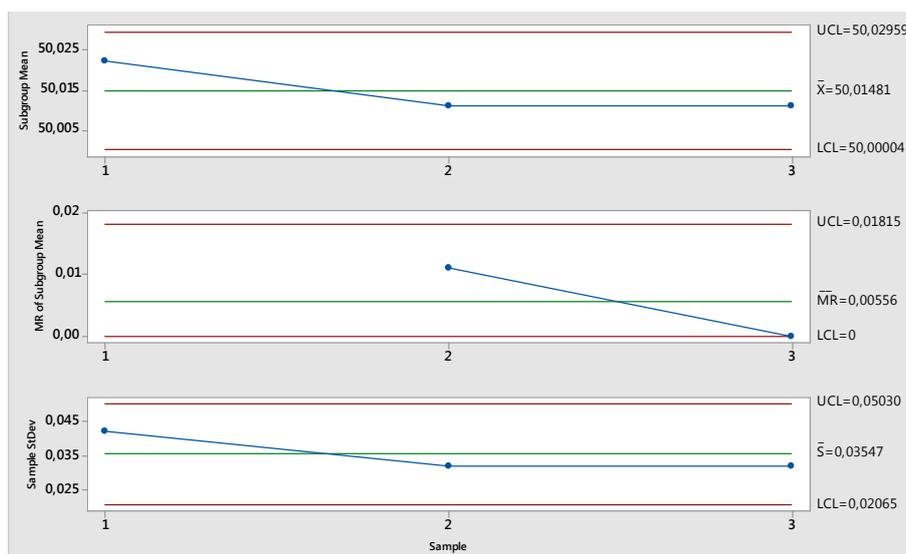


Рис. 11. Контрольные карты для индивидуальных значений (I), скользящего размаха (MR), стандартного отклонения (R/S) (I-MR-R/S) объема содержимого упаковки

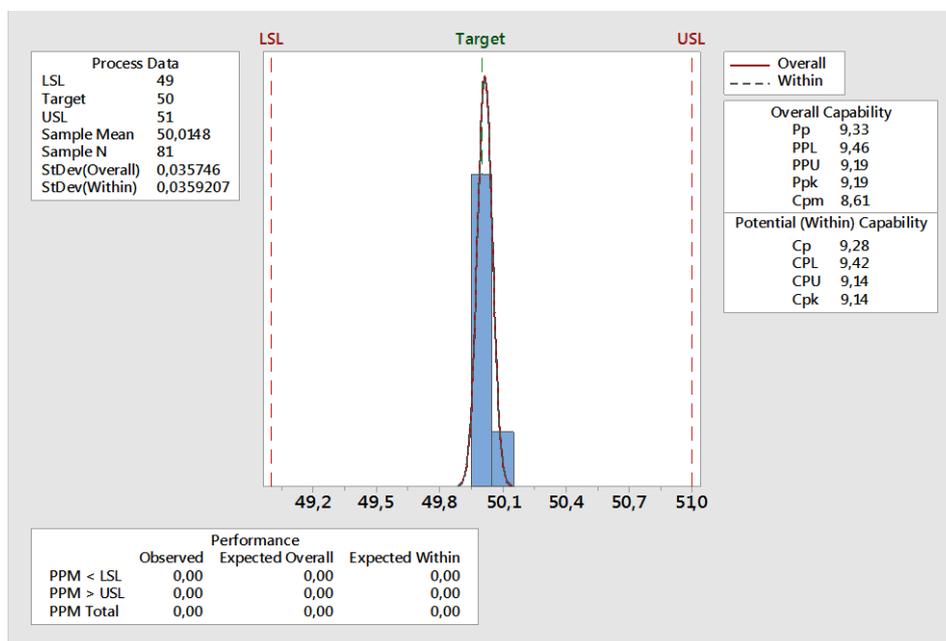


Рис. 12. Диаграмма анализа индексов возможности объема содержимого упаковки

**7. Выводы**

Таким образом, успешно проведен перенос технологии производства экстракта жидкого пустырника туркестанского на предприятии ТОО «ФитОлеум» (закключение о соответствии GMP СТ РК 1617-2006 «Надлежащая производственная практика. Производство лекарственных средств. Основные положения» № 18 от 21 ноября 2014 г.). с лабораторной модели на опытно-промышленную, что подтверждено его валидационным исследованием. Полученные данные позволяют утверждать о стабильности технологического процесса и выпуска качественной продукции, соответствующей требованиям спецификации качества и ГФ РК.

На основании проведенных исследований был разработан опытно-промышленный регламент на производство экстракта жидкого из травы пустырника туркестанского на предприятие ТОО «ФитОлеум».

**Литература**

1. Сермухамедова, О. В. Технология получения экстракта жидкого пустырника туркестанского методом ремачерации [Текст] / О. В. Сермухамедова, З. Б. Сакипова, Л. Н. Ибрагимова // Вестник КазНМУ. – 2015 – С. 251–255.
2. Ходжиматов, М. Дикорастущие лекарственные растения Таджикистана [Текст] / М. Ходжиматов. – Душанбе, 1989. – 364 с.
3. Александров, А. А. Система мониторинга процессов и качества лекарственных средств в соответствии с GMP [Текст] / А. А. Александров // Промышленное обозрение. – 2009. – № 6 (17). – С. 32–34. – Режим доступа: [http://archive.promoboz.com/n6\\_17/32-34.pdf](http://archive.promoboz.com/n6_17/32-34.pdf)
4. Приказ Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 16 апреля 2015 года № 227 «Об утверждении Правил маркировки лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» [Электронный ресурс]. – Фармацевтическое обозрение Казахстана. – 2015. – Режим доступа: <http://pharm.reviews/dokumenty/item/191-prikaz-ministra>

zdravookhraneniya-i-sotsialnogo-razvitiya-rk-ot-16-aprelya-2015-goda-227

5. Тулегенова, А. У. Государственная фармакопея Республики Казахстан. Т. 1 [Текст] / А. У. Тулегенова. – Алматы: Издательский дом «Жибек моль», 2008. – 592 с.

6. Государственная фармакопея Республики Казахстан. Т. 2 [Текст]. – Алматы: Издательский дом «Жибек моль», 2009. – 803 с.

7. Государственная фармакопея Республики Казахстан. Т. 3 [Текст]. – Алматы: Издательский дом «Жибек моль», 2014. – 872 с.

8. Гризодуб, А. И. Валидация спектрофотометрических методик количественного анализа лекарственных средств в соответствии с требованиями ГФУ [Текст] / А. И. Гризодуб // Фармаком. – 2002. – № 3. – С. 42–50.

9. ГОСТ Р 50779.42-99. Статистические методы контрольные карты Шухарта [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://vsegost.com/Catalog/85/8543.shtml>

10. Lemeshko, B. Yu. Statistic Distribution Models for Some Nonparametric Goodness-of-Fit Tests in Testing Composite Hypotheses [Text] / B. Yu. Lemeshko, S. B. Lemeshko, S. N. Postovalov // Communications in Statistics – Theory and Methods. – 2010. – Vol. 39, Issue 3. – P. 460–471. doi: 10.1080/03610920903140148

#### References

1. Sermuhamedova, O. V., Sakipova, Z. B., Ibragimova, L. N. (2015). Tehnologija poluchenija jekstrakta zhidkogo pustynnika turkestanskogo metodom remaceracii. Vestnik KazNMU, 251–255.

2. Hodzhimatov, M. (1989). Dikorastushhie lekarstvennye rasteniya Tadjhikistana. Dushanbe, 364.

3. Aleksandrov, A. A. (2009). Sistema monitoringa processov i kachestva lekarstvennyh sredstv v sootvetstvii s GMP. Promyshlennoe obozrenie, 6 (17), 32–34. Available at: [http://archive.promoboz.com/n6\\_17/32-34.pdf](http://archive.promoboz.com/n6_17/32-34.pdf)

4. Prikaz Ministra zdravookhraneniya i social'nogo razvitiya Respubliki Kazahstan ot 16 aprelja 2015 goda № 227 «Ob utverzhenii Pravil markirovki lekarstvennyh sredstv, izdelij medicinskogo naznachenija i medicinskoj tehniki» (2015). Farmaceuticheskoe obozrenie Kazahstana. Available at: <http://pharm.reviews/dokumenty/item/191-prikaz-ministra-zdravookhraneniya-i-sotsialnogo-razvitiya-rk-ot-16-aprelya-2015-goda-227>

5. Tulegenova, A. U. (2008). Gosudarstvennaja farmakopeja Respubliki Kazahstan. Vol. 1. Алматы: Izdatel'skij dom «Zhibek moly», 592.

6. Gosudarstvennaja farmakopeja Respubliki Kazahstan. Vol. 2 (2009). Алматы: Izdatel'skij dom «Zhibek moly», 803.

7. Gosudarstvennaja farmakopeja Respubliki Kazahstan. Vol. 3 (2014). Алматы: Izdatel'skij dom «Zhibek zholly», 872.

8. Grizodub, A. I. (2002). Validacija spektrofotometricheskikh metodik kolichestvennogo analiza lekarstvennyh sredstv v sootvetstvii s trebovanijami GFU. Farmakom, 3, 42–50.

9. GOST R 50779.42-99. Statisticheskie metody kontrol'nye karty Shuharta. Available at: <http://vsegost.com/Catalog/85/8543.shtml>

10. Lemeshko, B. Y., Lemeshko, S. B., Postovalov, S. N. (2010). Statistic Distribution Models for Some Nonparametric Goodness-of-Fit Tests in Testing Composite Hypotheses. Communications in Statistics – Theory and Methods, 39 (3), 460–471. doi: 10.1080/03610920903140148

*Дата надходження рукопису 17.12.2015*

**Сермухамедова Олеся Владимировна**, модуль «Фармацевт-технолог», Казахский национальный медицинский университет им. С. Д. Асфедиярова, ул. Толе-би, 94, г. Алматы, Казахстан, 000050

**Сакипова Зурияда Бектемировна**, доктор фармацевтических наук, доцент, руководитель модуля, модуль «Фармацевт-технолог», Казахский национальный медицинский университет им. С. Д. Асфедиярова, ул. Толе-би, 94, г. Алматы, Казахстан, 000050

**Ибрагимова Лилия Николаевна**, кандидат фармацевтических наук, преподаватель, модуль «Фармацевт-технолог», Казахский национальный медицинский университет им. С. Д. Асфедиярова, ул. Толе-би, 94, г. Алматы, Казахстан, 000050

**Гладух Евгений Владимирович**, доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой, кафедра Промышленной фармации, Национальный фармацевтический университет, ул. Пушкинская, 53, г. Харьков, Украина, 61002  
E-mail: glad\_e@i.ua

**Степаненко Сергей Владимирович**, кандидат фармацевтических наук, доцент, кафедра Промышленной фармации, Национальный фармацевтический университет, ул. Пушкинская, 53, г. Харьков, Украина, 61002