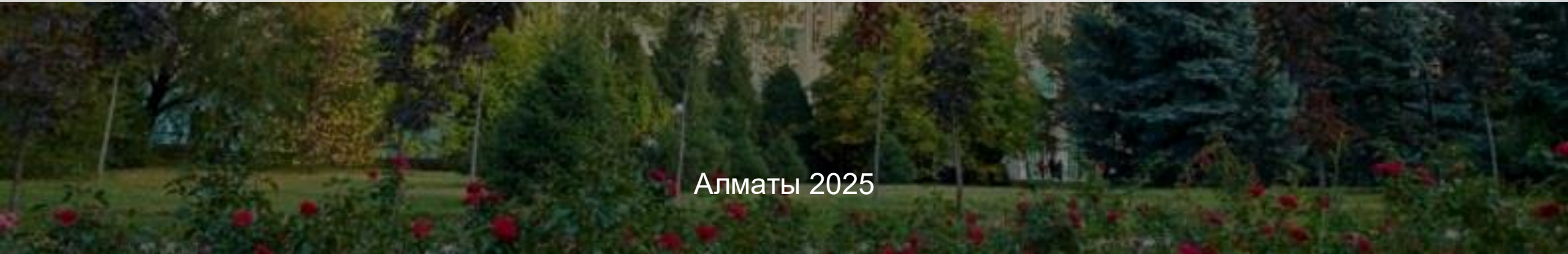


Стандартизация экстрактов: требования ГФ, GMP, международные стандарты

Лектор:
PhD, ассоц. профессор
Оңалбек Дамира Дүйсембекқызы



Алматы 2025

Цель и задачи лекции

Цель: познакомить студентов с принципами стандартизации растительных экстрактов и нормативными требованиями.

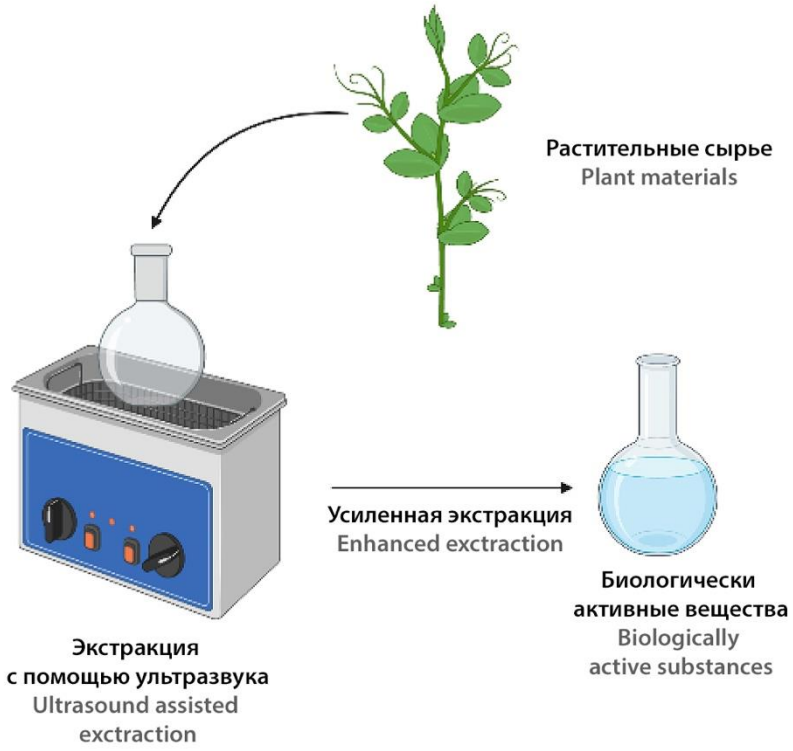
Задачи:

- Рассмотреть роль стандартизации в фармацевтическом производстве;
- Описать требования ГФ, GMP и ISO;
- Разобрать примеры стандартных операционных процедур (СОП).

Определение экстракта

Экстракт - это концентрированный препарат, получаемый извлечением биологически активных веществ (БАВ) из растительного сырья с помощью соответствующих экстрагентов (вода, этанол, глицерин и др.).

Цель экстрагирования- перенос комплекса действующих веществ из сырья в растворитель для последующего использования в лекарственных средствах, косметике, пищевых добавках и др.



Классификация экстрактов

1. В зависимости от консистенции:
   - жидкие экстракты (Extracta fluida);
   - густые экстракты (Extracta spissa);
   - сухие экстракты (Extracta sicca).
2. В зависимости от используемого экстрагента:
   - водные экстракты (Extracta aquosa);
   - спиртовые экстракты (Extracta spirituosa);
   - эфирные экстракты (Extracta aetherea);
   - масляные экстракты (Extracta oleosa).
3. Экстракты-концентраты.



это **уплотнённый раствор**, полученный **путём удаления части растворителя** (например, при выпаривании)



Классификация экстрактов по консистенции

Вид экстракта	Содержание влаги	Характеристика	Примеры
Жидкий экстракт	70–90% растворителя	Текучая форма, концентрация примерно 1:1 (1 часть сырья на 1 часть экстракта)	Настойки, спиртовые экстракты, водно-глицериновые экстракты
Густой экстракт	25–30% влаги	Вязкая масса, концентрированная форма; часто используется для таблетирования или в мазях	Экстракт солодки густой, экстракт элеутерококка густой
Сухой экстракт	≤5% влаги	Сыпучий порошок, стабильная форма, дозируется точно, применяется в таблетках, капсулах	Экстракт валерианы сухой, экстракт гинкго билоба сухой

Биологическая активность и влияние метода экстракции

Биологическая активность экстракта зависит от:

- **Природы растворителя** (вода извлекает полярные вещества флавоноиды, сахара; этанол менее полярные - эфирные масла, алкалоиды);
- **Температуры и времени экстракции-** при повышении температуры выход увеличивается, но может снижаться стабильность термолабильных веществ;
- **Соотношения сырья и экстрагента**;
- **Метода** (мацерация, перколяция, ультразвуковая, сверхкритическая CO_2-экстракция, микроволновое извлечение и др.)

Методы получения жидких экстрактов

- перколяция;
- реперколяция (в различных вариантах);
- дробная мацерация в различных модификациях;
- растворение густых и сухих экстрактов.

Производство **сухих** экстрактов может быть осуществлено по двум схемам.

Первая:

1) получение вытяжки;
2) очистка вытяжки;
3) сгущение вытяжки;
4) высушивание сгущенной вытяжки.

Вытяжка - это **жидкий раствор биологически активных веществ**, полученный при **извлечении (экстрагировании)** их из растительного сырья с помощью растворителя (экстрагента).

Вторая:

1) получение вытяжки;
2) очистка вытяжки;
3) высушивание жидкой или слегка сгущенной вытяжки.

Понятие стандартизации

Стандартизация - это система требований и методов контроля, гарантирующая качество, безопасность и стабильность экстрактов.

Цель стандартизации:

- Обеспечение **качества** (соответствие фармакопейным требованиям);
- Обеспечение **безопасности** (отсутствие токсичных примесей, микробного загрязнения, пестицидов, тяжёлых металлов);
- Обеспечение **воспроизводимости** (стабильность состава при каждом производственном цикле).

Спецификация - документ, определяющий показатели качества, методы испытаний и нормативы.

Стандартизация экстрактов

Показатели стандартизации сухих и густых экстрактов:

1. **Содержание действующих веществ**
   - определяют количественными методами (спектрофотометрия, титрование, ВЭЖХ и др.)
   - либо по биологической активности, если активные компоненты не выделены.
2. **Содержание влаги** *(по методике Государственной фармакопеи РК)*:
   1. для густых экстрактов — не более 25%,
   2. для сухих экстрактов — не более 5%.

Таблица 47. - Спецификация качества таблетки Агримол

Показатели качества	Нормы отклонений	Методы испытаний
Описание	Круглые таблетки с вдавленной частью по центру с обеих сторон бледно-желтого цвета с оттенками экстракта и с запахом апельсина	ГФ РК 1 т, 1.1 статья «Таблетки»
Идентификация	с 1% раствором ванилина в концентрированной HCl должен образовать красно-малиновое окрашивание	В соответствии со спецификацией качества
Средняя масса и однородность массы	Средняя масса составляет 1205 мг. Отклонение в массе допускается - у 90% таблеток не более ±5,0%; - у 10% таблеток не более ±10%.	ГФ РК, 1т, 2.9.5
Аэросил	Не должен превышать 10% от массы таблетки	ГФ РК, т. 1, Приложение 1
Истираемость	Не более 1 %	ГФ РК т. 1, 2.9.7
Растворение	Не менее 75% за 45 мин в воде	ГФ РК, т. 1, 2.9.1
Распадаемость	Не более 15 мин	ГФ РК, т.1, 2.9.1
Микробиологическая чистота	Препарат должен отвечать критериям, приведенным в ГФ РК т. 1, 5.1.4, категории 3 А	ГФ РК, т.1, 2.6.12
Количественное определение	ВЭЖХ, катехин не менее 0.136%	ВЭЖХ ГФ РК т.1, 2.2.29
Упаковка	Безъячейковая контурная упаковка	В соотвествии со спецификацией качества
Маркировка	Смотрите утв.макет упаковки	В соотвествии со спецификацией качества
Транспортирование	Согласно с МЕСТ 17768-90	МЕСТ 17768-90
Хранение	При температуре не выше 25^{0}С, в месте, защищенном от попадания солнечного света	В соответствии со спецификацией качества
Срок хранения	Условно 2 года	В соответствии со спецификацией качества
Основное фармакологическое действие	Противовоспалительное	В соответствии со спецификацией качества

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.
Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ. ГФ РК т.1, 2.2.29. Хроматографирование проводили HPLC Agilent 1200 series (Agilent, Германия), оснащенном четырехканальным градиентным насосом, дегазатором, автосамплером, термостатом колонок и диодно-матричным детектором. Разделение проводили на колонке Agilent Zorbax SB-C18 4,6x150 мм, диаметр частиц 3,5 мкм, при скорости 1 мл/мин. Время анализа составляло 60 мин. В качестве элюента использовали смесь ацетонитрила и 0,5 % (об.) водного раствора ортофосфорной кислоты. Температуру колонки поддерживали постоянной на уровне 30°С. Объем вводимой пробы составлял 20 мкл. Детектирование осуществляли при длине волны 350±8 нм. В результате анализа, в образце таблетки была идентифицирована катехин 0.136%, в соответствии с рисунком 53.

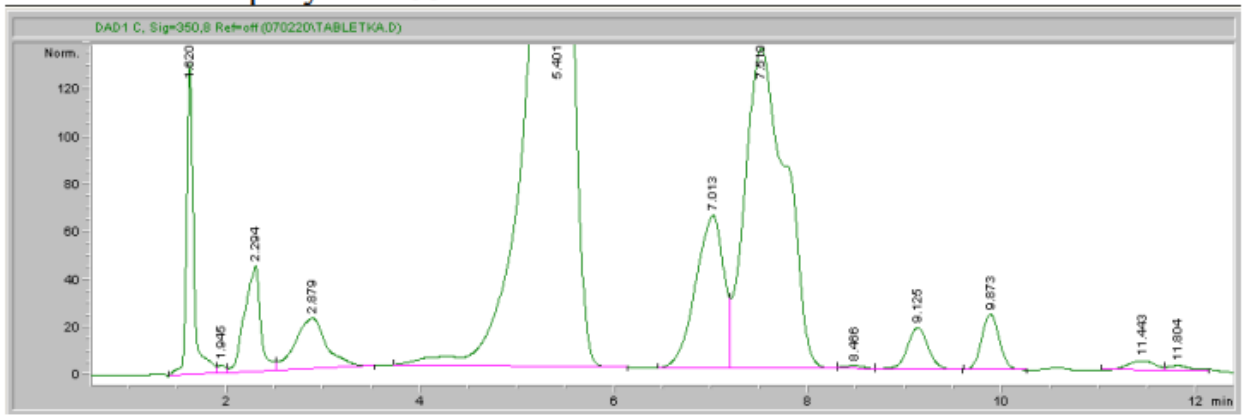


Рисунок 53 - Хроматограмма таблетки при 350 нм

Упаковка: безячейковая контурная упаковка.
Хранение: при температуре не превышающей 25°С.
Срок годности: условно 2 года.
Основное фармакологическое действие: противовоспалительное.

В образце таблетки был идентифицирован катехин в количестве 0,136%.

Катехин на хроматограмме, вероятно, соответствует самому высокому пику (пик с временем удерживания около 7.298 минут).

Присутствие других пиков указывает на **сложный состав** (примеси или другие компоненты таблетки), что требует дальнейшей оценки их идентификации и допустимого содержания с точки зрения регуляторных требований.

Таблица 1 – Спецификация качества на растительную субстанцию из корней растений вида *L. gmelinii*

Спецификация	Нормы отклонений	Методы испытаний
Описание	буровато-коричневый аморфный порошок со специфическим запахом растения	В соответствии с НД
Идентификация - гидролизуемые дубильные вещества - конденсированные дубильные вещества	- при добавлении раствора *железа хлорида (III) Р2* появляется черно-синее окрашивание (гидролизуемые дубильные вещества) - при добавлении 1 % раствора *ванилина Р* в *кислоте хлороводородной Р* появляется оранжево-красное окрашивание (конденсированные дубильные вещества)	Качественная реакция в соответствии с НД
Потеря в массе при высушивании	Не более 12%	ГФ РК I, т. 1, *2.2.32*
Количественное определение - содержание дубильных веществ	не менее 15.0 %	В соответствии с НД
Микробиологическая чистота	В 1 г препарата допускается наличие не более 100 аэробных бактерий, дрожжевых и плесневых грибов (суммарно). Отсутствуют бактерии семейства Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosae, Staphylococcus aureus.	ГФ РК I, т. 1, *2.6.12* ГФ РК I, т. 1, *2.6.13*
Упаковка	полиэтиленовые пакеты по 100.0 г	В соответствии с НД
Маркировка	См. утвержденный макет упаковки	В соответствии с НД
Хранение	В прохладном, защищенном от света месте при температуре не выше 25 0С.	В соответствии с НД
Транспортирование	ГОСТ 17768-90	В соответствии с ГОСТ 17768-90

Таблица 33 – Результаты создания критериев качества сухого экстракта репешка азиатского (*Agrimonia asiatica Juz.*)

№ п/п	Показатели качества	Нормы отклонений	Методы испытаний
1	2	3	4
1.	Описание	Порошок коричневого цвета с характерным запахом	ГФ РК I, т. 1, общая статья. «Экстракты»
2.	Идентификация: - флавоноиды; -дубильные вещества; - полисахариды	Определение основных групп БАВ (полисахариды, флавоноиды) проводили по общепринятым методикам	Качественные реакции
3.	Потеря в массе при высушивании	Не более 5%	ГФ РК I, т. 1, 2.2.32
4.	Тяжелые металлы	Не более 0,01%	ГФ РК, т. 1, 2.4.8
5.	Микробиологическая чистота	Фитосубстанция должна соответствовать требованиям ГФ РК I, т.1, 5.1.4, категория 4 В. - в 1 г экстракта общее число жизнеспособных аэробных микроорганизмов не превышает 10^4 бактерии и 10^2 грибов; - в 1 г экстракта присутствие энтеробактерий и грамотрицательных бактерий не должно превышать 10^2; - в 1.0 г экстракта присутствие кишечной палочки, золотистого стафиллококка не допускается; - в 10.0 г экстракта присутствие неспороносных бактерии не допускается	ГФ РК, т. 1, 2.6.12, т. 2.6.13
7.	Упаковка	В широкогорлые банки из ПВХ упаковывают 50 г сухого экстракта. Наклеивают этикетку, отвечающую требованиям СТ РК ГОСТ Р 51958-2010	В соответствии со спецификацией качества «Сухой экстракт *Agrimonia asiatica Juz.*»

Продолжение таблицы 33

1	2	3	4
8.	Маркировка	В соответствии ГОСТ 14192-96	В соответствии со спецификацией качества «Сухой экстракт *Agrimonia asiatica Juz.*»
9.	Хранение	В защищенном от света месте при температуре не выше ($+25^0$C)	В соответствии со спецификацией качества «Сухой экстракт *Agrimonia asiatica Juz.*»
10.	Срок хранения	24 месяцев	В соответствии со спецификацией качества «Сухой экстракт *Agrimonia asiatica Juz.*»

Экстракты-концентраты представляют собой стандартизованные жидкие и сухие извлечения из лекарственного растительного сырья, используемые для быстрого приготовления водных извлечений в аптечной практике.

Различают:

- **жидкие концентраты**, которые готовят в соотношении 1:2
- **сухие концентраты**, в которых соотношение 1:1.

При получении экстрактов в качестве экстрагента используют этанол низких концентраций (от20 до 40%).

Роль Государственной фармакопеи

Государственная фармакопея (ГФ) - это официальный нормативный документ, устанавливающий обязательные требования к качеству, методам анализа и хранению лекарственных средств, субстанций и вспомогательных материалов, включая растительное сырьё и экстракты.

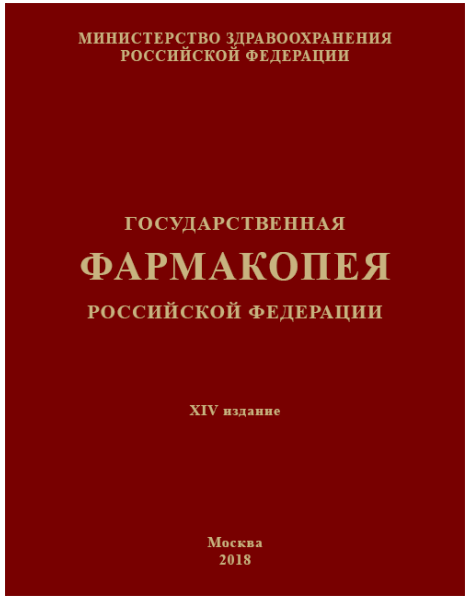
ГФ служит основой для стандартизации и контроля качества лекарственных препаратов на всех этапах от сырья до готового продукта.

Структура ГФ

ГФ состоит из:

1. **Общих фармакопейных статей (ОФС)** описывают методы анализа, общие требования к качеству, терминологию.
2. **Статей на лекарственные вещества и препараты (ФС)** конкретные нормативы для отдельных веществ или форм.
3. **Приложений** - методические указания, таблицы, стандартные растворы и т. д.







Перейдите по QR-коду на сайт Государственной фармакопеи Республики Казахстан, откройте страницу 556 раздела «Экстракты» и прочитайте материал до страницы 558. Затем изложите своими словами, что вы поняли из прочитанного.

https://labtorg.kz/downloads/Methods/Gosudarstvennaya-farmakopeya-Respubliki-Kazahstan-tom-I.pdf

Аббревиатура	Расшифровка	Основное назначение
ГФ	Государственная фармакопея	Национальный нормативный документ, устанавливающий **качество, методы анализа и стандарты** лекарственных средств, включая растительные экстракты (например, ГФ РК, ГФ РФ).
WHO	World Health Organization (ВОЗ)	Международная организация здравоохранения; публикует **глобальные рекомендации по контролю качества, безопасности и стандартизации** лекарственных растений.
EMA	European Medicines Agency	Европейское агентство по лекарственным средствам; разрабатывает **регламенты и руководства по качеству и безопасности лекарств**, включая фитопрепараты, для стран ЕС.
USP	United States Pharmacopeia	Американская фармакопея; устанавливает **стандарты качества, подлинности и чистоты** лекарственных веществ и растительных экстрактов, используемых в США.

Сравнение требований ГФ, WHO, EMA и USP к экстрактам

Показатель	**ГФ (РК/РФ)**	**WHO**	**EMA**	**USP**
Подлинность	ТСХ, спектроскопия, химические реакции	Макро-, микроскопия, ТСХ	Химический профиль (маркерные вещества)	Хроматографические методы
Количественное определение	По действующим веществам или активности	По маркерным соединениям	По активным/характерным компонентам	По стандартизированным маркерам
Микробиология	Нормы по микробной обсеменённости, плесени	Требования к чистоте и безопасности	Обязательный микробиологический контроль	Пределы микробов, дрожжей, плесени
Растворители	Разрешённые экстрагенты по ГФ, остатки в норме	Контроль остатков растворителей	Лимиты по ICH Q3C	Лимиты по категориям (Class 1–3)
Тяжёлые металлы	Pb, Cd, Hg, As — не выше норм ГФ	Контроль токсичных элементов	Требования по EMA/ICH Q3D	Нормы USP <232> и <233>

Все стандарты направлены на обеспечение подлинности, чистоты и безопасности экстрактов, но различаются глубиной требований и методами анализа.

GMP (Good Manufacturing Practice) и производство экстрактов

Основные принципы GMP:

- Гарантия качества и безопасности продукции;
- Стандартизация процессов и контроль критических точек;
- Документирование всех этапов производства.

Роль стандартизации:

- Обеспечивает стабильность состава и активности экстрактов;
- Контроль качества на каждом этапе.

Этапы внедрения GMP для экстрактов:

1. Валидированные процедуры экстракции;
2. Контроль сырья и вспомогательных веществ;
3. Калибровка оборудования;
4. Обучение персонала и соблюдение СОП.