ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу **Шакіна Євгена Сергійовича «Дослідження з розробки процесів таблетування, інкапсулювання та масштабування технології таблеток «Левіцитам» і капсул «Біфрен»,** поданої до спеціалізованої вченої ради Д 64.605.02 при Національному фармацевтичному університеті на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація

Обґрунтування вибору теми дослідження. Таблетовані лікарські препарати в Україні, як у всьому світі, займають провідне місце. При створенні таблетованих препаратів необхідно вирішити питання оптимального складу та технології таким чином, щоб ці дослідження призводили до генеричності продукту з позиції біофармацевтичних та фармакокінетичних показників.

У світі спостерігається тенденція зі створення ТЛЗ методом прямого пресування. Він дає змогу суттєво спростити кількість технологічних стадій при виробництві таблеток і капсул. Найчастіше при виборі технології ТЛФ з речовинами, що мають незадовільні фармакотехнологічні характеристики, схиляються до застосування вологого гранулювання. Однак, ця технологія потребує наявності відповідного обладнання, а також впливає на фінансову рентабельність підприємства. Тому, розробка процесів таблетування та інкапсулювання щодо вибору раціональних технологічних прийомів виробництва ТЛФ є важливою проблемою фармації.

Необхідно відзначити, що практичне втілення із створення ТЛФ реалізується за рахунок масштабування та трансферу технології на виробничі цехи в промислових умовах для досягнення кінцевої мети – гарантовано отримувати ефективні, безпечні та якісні лікарські засоби.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Робота виконана у відповідності з планом проблемної комісії «Фармація» МОЗ та НАМН України і є фрагментом плану інноваційного розвитку ТОВ «Фарма Старт» і науково-дослідних робіт Національного

фармацевтичного університету («Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини», № державної реєстрації 0114U000945).

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше проведено порівняльний аналіз на підставі теоретичних і експериментальних досліджень взаємозв'язків властивостей діючих і допоміжних речовин при розробці і масштабуванні технологій лікарських препаратів (таблетки «Левіцитам» та капсули «Біфрен»).

Визначено кристалічну структуру леветирацетаму при різних умовах диспергування за найбільш характерними точками дифрактограм.

Доведено, що для таблеток «Левіцитам» співвідношення аморфної до кристалічної частини як 5 до 95 % ± 1 % є специфічним показником, який забезпечує фармакотехнологічні властивості таблетки.

Вперше на підставі проведеного комплексу досліджень теоретично та експериментально обґрунтовано склад і технологію одержання вітчизняних препаратів у формі таблеток на основі леветирацетаму протиепілептичної дії та у формі капсул на основі фенібуту ноотропної дії. Встановлена стабільність препаратів та умови зберігання, що забезпечують незмінність їх складів і властивостей упродовж всього терміну придатності.

Запропоновано модель трансферу технології для твердих лікарських форм в рамках PQS, яка стала підґрунтям для масштабування та впровадження препаратів «Левіцитам» і «Біфрен» у промислове виробництво.

Практичне значення отриманих результатів. Створено та запропоновано для практичної медицини вітчизняні лікарські препарати «Левіцитам» – протиепілептичний засіб та капсули «Біфрен» – ноотропний засіб, які впроваджено в промислове виробництво на ТОВ «Фарма Старт» (м. Київ).

Розроблена і стандартизована аналітична і технологічна документація на препарати «Левіцитам 250», «Левіцитам 500», таблетки, вкриті плівковою

оболонкою та капсули «Біфрен». Препарати зареєстровані МОЗ України (№ UA/11396/01/01, № UA/11396/01/02, № UA/12087/01/01).

Впроваджено модель процесу трансферу технології від фармацевтичної розробки до дільниці промислового виробництва комерційних серій лікарських засобів у твердих дозованих лікарських формах на базі ТОВ «Фарма Старт».

Результати наукових досліджень впроваджено у навчальний процес ряду кафедр технології ліків вищих навчальних вузів та організацій України.

Повнота викладення матеріалів в опублікованих роботах і авторефераті, а також їх апробація. Основний зміст і положення представленої роботи обговорювалися на науково-практичних конференціях різного рівня та у відкритому друці. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 17 наукових праць, зокрема 8 статей у наукових фахових виданнях, з них 4 – в іноземних виданнях та 9 тез доповідей.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій дисертації, їх достовірність. Основні наукові положення, висновки і рекомендації, дисертант підтверджує шляхом експериментальних, фізико-хімічних, технологічних, аналітичних досліджень. Дослідження виконані на сучасному науковому рівні.

Обґрунтуванням наукових положень можна вважати успішне впровадження технології та методів контролю якості препаратів у виробництві. Дисертант застосовує статистичну обробку отриманих цифрових даних з використанням загально прийнятих і надійних методів їхньої статистичної обробки.

Достовірність результатів досліджень, отриманих автором, з урахуванням вище викладеного не викликає сумнівів.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 231 сторінці машинописного тексту, складається зі вступу, огляду літератури (розділ 1); 5 розділів, загальних висновків, додатків та списку використаних

джерел. Робота ілюстрована 39 таблицями та 32 рисунками. Бібліографія включає 160 джерел літератури, з них 51 іноземні.

У першому розділі **«Технологічні процеси та основне технологічне обладнання у виготовленні твердих лікарських форм» (Огляд літератури)** проаналізовані дані літератури щодо тенденції в технології отримання твердих лікарських форм та використанні сучасного технологічного обладнання при їх виробництві.

Наведено вимоги до їх виробництва, характеристику та представлено загальну схему технологічного процесу твердих лікарських форм. Проаналізовано динаміку змін технологічних процесів та основне обладнання при виробництві твердих лікарських форм.

Визначено вплив технологічних властивостей і фізико-хімічних/структурних характеристик порошків на вибір технології і параметрів дозування. Обґрунтовано напрямки векторів фармацевтичної розробки при застосуванні сучасних допоміжних речовин з метою отримання виробничої рецептури для твердих лікарських форм.

У другому розділі автором обґрунтована загальна методологія досліджень і вибір діючих речовин (фенібут та леветирацетам) для розробки складу та раціональної технології твердих желатинових капсул і таблеток, вкритих плівковою оболонкою та аргументовано методи аналізу, які використані при проведенні подальших досліджень. Представлені методики визначення однорідності вмісту «Левіцитам 250» («Левіцитам 500»), «Біфрен) та кількісного визначення активних фармацевтичних інгредієнтів.

У третьому розділі **«Дослідження впливу структури речовин на технологію прямого пресування (дозування)»** наведено дослідження з вивчення кристалічних характеристик субстанції леветирацетам та виявлення причин їх зміни у процесі технологічних операцій.

Проведено дослідження оптичної мікроскопії порошку та встановлено, що субстанція леветирацетаму являє собою ізометричні пластини. Також досліджено кристалічну структуру обраної субстанції за найбільш

характерними точками дифрактограм при різних умовах диспергування та побудовано штрих-дифрактограми.

Данні штрих-дифрактограми субстанції після подрібнення, а також при пресуванні (таблетуванні) показали, що в кристалічній структурі леветирацетаму збільшується кількість площин з меншими розмірами граней, що характеризує низький ступінь пресування субстанції. Вивчено технологічні характеристики АФІ та встановлено, що порошок має задовільний показник текучості і надає можливість використання технології прямого пресування.

За результатами рентгенструктурних досліджень субстанції леветирацетаму та лікарських препаратів, які містять великі дози діючих речовин зроблено висновок при необхідність забезпечення кристалічності порошкової суміші не менше 80 %.

Четвертий розділ **«Розробка складу і технології таблеток «Левіцитам» методом прямого пресування»** присвячено теоретичному та експериментальному обґрунтуванню складу і технології таблеток «Левіцитам 250» та «Левіцитам 500».

Допоміжні речовини було обрано на основі доступної інформації про склад референтного препарату «Кеппра». Експериментально з урахуванням фармакотехнологічних властивостей таблеткових мас підібрано тип та концентрації допоміжних речовин. Підібраний склад дає можливість досягати не тільки швидкого вивільнення діючої речовини, а і вирішити проблеми показників механічної міцності таблеток.

В процесі розробки технології проведено дослідження визначення тиску основного пресування таблеток «Левіцитам 500» у діапазоні від 25 до 30 kN. Рекомендовано застосовувати тиск пресування ближчий до 28 kN, оскільки при збільшенні тиску вищевказаного значення характер деформації з пластичного може переходити у пружній. Виготовлені таблетки за даних умов мали більшу міцність (125 N) та кінетика вивільнення діючої речовини відповідала заданим характеристикам препарату порівняння.

Автором проведено дослідження технологічних стадій виготовлення лікарських засобів у формі таблеток і складено технологічну схему виробництва. Визначені критичні стадії технологічного процесу, які можуть мати вплив на якість лікарських засобів та встановлені точки контролю.

За текстом даного розділу представлені дані з визначення основних показників якості препарату на підставі сучасних методів дослідження. За результатами визначення цільового профілю якості препаратів розроблено специфікації на готовий препарат і проміжну продукцію, отриману на відповідних стадіях технологічного процесу. Для одержання таблеток проведено, у відповідності до вимог ДФУ статті «Таблетки», визначення параметрів стандартизації.

Представлені дані з дослідження стабільності створених таблеток для визначення терміну придатності та умов зберігання, які проводили згідно настанови 42-3.3:2004 «Настанова з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності». Отримані результати довели стабільність таблеток в блістерах із полівінілхлоридної плівки і фольги алюмінієвої друкованої лакованої і було визначено умови і термін придатності 3 роки при температурі не вище 25 °С.

Розроблені препарати впроваджено у промислове виробництво на підприємстві ТОВ «Фарма Старт» та постачаються на ринок для застосування у медичній практиці.

П'ятий розділ **«Розробка складу і технології препарату «Біфрен» методом прямого дозування в тверді желатинові капсули»** присвячений теоретичному та експериментальному обґрунтуванню складу та технології препарату «Біфрен» у новій лікарській формі – тверді желатинові капсули.

На першому етапі автором було проведено дослідження з вивчення фармакотехнологічних показників АФІ та встановлено, що субстанція фенібуту характеризується низькими об'ємними показниками і має дуже погану плинність, які дисертант в подальшому покращив додаванням суміші наповнювачів, дезінтегрантів та ковзно-змащувальних речовин.

Експериментально встановлено, що для забезпечення можливості роботи на високошвидкісних капсулонаповнювальних машинах і підвищення показника плинності маси для капсулювання є більш ефективним використання суміші ковзних і змащувальних речовин у співвідношенні 1:1,5:2,5 – тальку, кремнію діоксиду колоїдного і магнію стеарату.

На підставі проведених досліджень запропонований склад препарату у співвідношенні діючої речовини до допоміжних як 2,5:1 для отримання методом прямого дозування – інкапсулювання у тверді желатинові капсули.

Автором проведено дослідження технологічних стадій виготовлення лікарського засобу у формі твердих желатинових капсул і складено технологічну схему виробництва. Визначені критичні стадії технологічного процесу, які можуть мати вплив на якість лікарського засобу та встановлені точки контролю.

За текстом даного розділу представлені дані з визначення основних показників якості препарату. Встановлені критерії прийнятності фармакотехнологічних показників. Розроблено специфікації та готовий препарат, проміжну продукцію та капсульну масу, отриману на відповідних стадіях технологічного процесу.

Також в розділі представлені дані з дослідження стабільності капсул «Біфрен» для визначення терміну придатності та умов зберігання, які довели стабільність препарату у блістерах із полівінілхлоридної плівки і фольги алюмінієвої друкованої лакованої і було визначено термін придатності 2 роки та умови зберігання при температурі не вище 25 °С.

Розроблений склад та технологію капсул впроваджено у промислове виробництво на підприємстві ТОВ «Фарма Старт». Препарат представлено на фармацевтичному ринку для застосування у медичній практиці.

Шостий розділ присвячений дослідженням з трансферу технології при впровадженні готових лікарських засобів у промислове виробництво.

У даному розділі представлена концепція стандартних складових етапів життєвого циклу лікарських засобів, яка оформлена у вигляді таблиці.

Сформована і графічно оформлена у вигляді блок-схеми модель процесу трансферу технологій як процесу системи якості, яка включає основні стадії: старт процесу → підготовка трансферу → процес трансферу → завершення процесу трансферу → валідація процесу → завершення трансферу (впровадження). Визначено, що всі стадії трансферу технологій повинні базуватися на процедурах управління знаннями та на управлінні ризиками.

Модель трансферу технології твердих лікарських форм стала підґрунтям для впровадження розроблених препаратів у промислове виробництво: проведено масштабування технології таблеток «Левіцитам» та препарату «Біфрен» на дільницю виробництва комерційних серій на базі ТОВ «Фарма Старт»; визначено критичні параметри та критерії прийнятності.

Таким чином, за результатами теоретичних і експериментальних досліджень, наукового і практичного значення одержаних даних дисертаційна робота Шакіна Євгена Сергійовича відповідає вимогам до кандидатських робіт.

Разом з тим в роботі є недоліки, серед яких, на мій погляд, можна назвати такі:

1. Методологію фармацевтичної розробки препаратів бажано було б навести у вигляді схеми або таблиці.

2. Чи проводилися дослідження вивчення хімічної сумісності АФІ з допоміжними речовинами на розроблені препарати? Доцільно було б привести дані.

3. В авторефераті на стор. 7, доцільно було б навести рисунки кінетики вивільнення леветирацетаму зразку 15 в ацетатному та фосфатному буферних розчинах, як це вимагає ДФУ.

4. При довгострокових випробуваннях стабільності препаратів (табл. 4.13 а табл. 5.14) згідно «Настанови 42-3.3:2004 Настанови з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності» відбір проб проводиться кожні 3 місяці протягом першого року, кожні 6 місяців протягом другого року, тому

доцільно було б привести дані контролю в 9 міс. та 18 міс. Бажано було навести дані стабільності 3 серій препаратів.

5. В авторефераті на стор. 17, доцільно було б вказати яке обрано пакування для препарату «Біфрен».

В цілому робота написана грамотно і добре ілюстрована таблицями та рисунками. Виявлені зауваження не є суттєвими і не зменшують її цінності.

Висновок. На основі вищенаведеного вважаю, що дисертаційна робота Шакіна Євгена Сергійовича **«Дослідження з розробки процесів таблетування, інкапсулювання та масштабування технології таблеток «Левіцитам» і капсул «Біфрен»**, є завершеною науковою працею, яка за своєю актуальністю, ступенем обґрунтованості наукових положень, новизною одержаних результатів, об'ємом виконаних досліджень та отриманими практичними результатами відповідає вимогам положення «Порядку присудження наукових ступенів», а її автор, Шакін Євген Сергійович заслуговує на присвоєння наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук зі спеціальності 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація.

Офіційний опонент:

виконуючий обов'язки завідувача
лабораторії технології готових лікарських
засобів Державного підприємства
«Державний науковий центр лікарських
засобів і медичної продукції», доктор
фармацевтичних наук, професор М. О. Казарінов

Підпис офіційного опонента доктора
фармацевтичних наук, професора
М. О. Казарінова засвідчую:
вчений секретар Державного підприємства
«Державний науковий центр лікарських
засобів і медичної продукції», доктор
біологічних наук, професор Н. Ф. Маслова