

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ШАКІН ЄВГЕН СЕРГІЙОВИЧ

УДК:615.014.2:615.453:615.214.2

**ДОСЛІДЖЕННЯ З РОЗРОБКИ ПРОЦЕСІВ ТАБЛЕТУВАННЯ,
ІНКАПСУЛЮВАННЯ ТА МАСШТАБУВАННЯ ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК
«ЛЕВІЦИТАМ» І КАПСУЛ «БІФРЕН»**

15.00.01 – технологія ліків, організація
фармацевтичної справи та судова фармація

АВТОРЕФЕРАТ

**дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук**

Харків-2018

Дисертацією є рукопис.

Дисертаційна робота виконана на кафедрі технології ліків Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України, м. Харків та ТОВ «Фарма Старт» (м. Київ).

Науковий керівник: доктор фармацевтичних наук, професор,
лауреат Державної премії України
в галузі науки і техніки,
заслужений діяч науки і техніки України
ЯРНИХ ТЕТЯНА ГРИГОРІВНА,
Національний фармацевтичний університет,
завідувач кафедри технології ліків.

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук, професор
КАЗАРІНОВ МИКОЛА ОЛЕКСАНДРОВИЧ,
Державне підприємство «Державний науковий центр
лікарських засобів і медичної продукції»,
в.о. завідувача лабораторії технології
готових лікарських засобів, м. Харків;

кандидат фармацевтичних наук, доцент
ПОЛОВА ЖАННА МИКОЛАЇВНА,
Національний медичний університет імені
О.О. Богомольця,
в.о. завідувача кафедри аптечної та
промислової технології ліків, м. Київ.

Захист відбудеться «21» червня 2018 р. о _____ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.02 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4).

Автореферат розісланий « ____ » _____ 2018 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
доктор фармацевтичних наук, професор

О. В. Посилкіна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Технологія прямого пресування та інкапсулювання досить відома у промисловому виробництві твердих лікарських форм (ТЛФ). Вона дає змогу суттєво спростити кількість технологічних стадій при виробництві таблеток і капсул.

Проте найчастіше при виборі технології ТЛФ із речовинами, що мають незадовільні фармакотехнологічні показники, схиляються до застосування вологого гранулювання, нехтуючи здійсненням ретельного вибору компонентів складу для прямого змішування та дозування (таблетування та інкапсулювання). У подальшому такий шлях може призвести до вирішення додаткових питань при виборі як параметрів технологічних процесів, так і обладнання. Зі свого боку, це неодмінно буде мати вплив на оцінювання фінансової рентабельності підприємства, що відобразиться на кінцевій роздрібній ціні виготовленого лікарського засобу (ЛЗ) та забезпеченні його доступності.

Таким чином, розробка процесів таблетування та інкапсулювання щодо вибору раціональних технологічних прийомів виробництва ТЛФ є важливою проблемою фармації.

Упродовж декількох десятиліть науковими дослідженнями в цьому напрямку займалися такі учені, як Є. Є. Борзунов, М. О. Казарінов, М. В. Штейнгарт та ін.

Із появою нових допоміжних речовин, сучасних капсулонаповнювальних та високошвидкісних таблетувальних машин із високим зусиллям пресування, які дозволяють нівелювати низку недоліків у процесах таблетування та інкапсулювання, вищезазначена проблема і сьогодні залишається актуальною.

У зв'язку з цим доцільним є проведення поглибленого вивчення взаємозв'язків властивостей діючих і допоміжних речовин та розробки на цій основі оптимальних технологій ТЛФ як для нових, так і для генеричних препаратів.

У даному аспекті необхідними є дослідження щодо масштабування та трансферу технології ЛП у промислових умовах з кінцевою метою – гарантовано отримувати якісні ЛЗ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану проблемної комісії «Фармація» МОЗ та НАМН України і є фрагментом плану інноваційного розвитку ТОВ «Фарма Старт» і науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету (НФаУ) «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» (номер державної реєстрації НДР 0114U000945). Тема дисертаційної роботи затверджена на засіданні вченої ради НФаУ (протокол № 8 від 31.03.2014 р.).

Мета і завдання дослідження. Метою дисертаційної роботи є теоретичне, експериментальне обґрунтування та розробка процесів таблетування, інкапсулювання та масштабування технології таблеток «Левіцитам» (протиепілептичний засіб) і капсул «Біфрен» (ноотропний засіб).

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- провести аналіз літературних джерел із вивчення технологічних процесів та сучасного обладнання у виготовленні твердих лікарських форм;

- експериментально дослідити вплив фізико-хімічних, технологічних і кристалічних властивостей діючих та допоміжних речовин на вибір технології отримання таблеток і капсул;
- розробити склад і технологію таблеток на основі леветирацетаму методом прямого пресування;
- розробити склад і технологію препарату на основі фенібуту методом прямого змішування і дозування – інкапсулювання у тверді желатинові капсули;
- установити показники якості та термін придатності запропонованих препаратів;
- визначити модель трансферу технології твердих лікарських форм від фармацевтичної розробки до дільниці промислового виробництва;
- розробити технологічну й аналітичну документацію (ТНД, МКЯ) та провести дослідження з масштабування та впровадження у промислове виробництво таблеток «Левіцитам» і капсул «Біфрен».

Об'єкти дослідження – діючі речовини – леветирацетам і фенібут, допоміжні речовини, модельні композиції сумішей та зразки таблеток і капсул, таблетки «Левіцитам», капсули «Біфрен», референтні препарати «Кеппра», «Ноофен».

Предмет дослідження – наукове обґрунтування методологічних підходів до розробки і дослідження процесів таблетування, інкапсулювання та масштабування технології для таблеток, вкритих плівковою оболонкою, «Левіцитам 500» і «Левіцитам 250», а також капсул «Біфрен».

Методи дослідження. При вирішенні поставлених у роботі завдань були використані фізико-хімічні, фармакотехнологічні та біофармацевтичні методи:

- метод оптичної мікроскопії для визначення морфологічних характеристик частинок субстанції леветирацетам;
- рентгеноструктурний аналіз субстанцій, а також сумішей діючої речовини та допоміжних речовин для вивчення кристалічної структури, впливу поліморфних змін субстанцій на фізико-хімічні властивості ТЛФ;
- методи оцінки фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей субстанцій і допоміжних речовин (текучість, насипна густина, здатність до пресування тощо);
- фармакотехнологічні методи для визначення показників якості таблеток-ядер і таблеток, вкритих плівковою оболонкою, «Левіцитам», зокрема: стиранисть, стійкість до роздавлювання, розпадання, розчинення, однорідність дозованих одиниць, однорідність маси тощо;
- фармакотехнологічні методи для визначення показників якості твердих желатинових капсул «Біфрен» (однорідність дозованих одиниць, середня маса вмісту капсули, однорідність маси вмісту капсули, розпадання капсул, розчинення капсул тощо);
- хроматографічні методи для ідентифікації та кількісного визначення діючих речовин, спектрофотометричний метод визначення вмісту фенібуту і леветирацетаму.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили згідно з ДФУ.

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше проведено порівняльний аналіз на підставі теоретичних і експериментальних досліджень взаємозв'язків

властивостей діючих та допоміжних речовин при розробці і масштабуванні технологій ЛЗ (таблетки «Левіцитам» та капсули «Біфрен»).

Експериментально встановлено вплив діючих та допоміжних речовин на технологію прямого пресування при розробці складу препаратів-генериків у формі таблеток, які містять понад 60 % активних кристалічних субстанцій. Визначено, що при приготуванні таблеткової маси необхідно забезпечувати її кристалічність не менше 80 %.

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

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

Досліджено фармакотехнологічні властивості сумішей речовин-наповнювачів із речовинами-розпушувачами. Установлено, що найкращі показники має суміш мікрокристалічної целюлози типу 101 Compressel M 101D+ із кроскармелозою натрію марки Solutab (тип А) в протестованих діапазонах співвідношень (4:1, 1:1 і 1:4 відповідно).

Доведено, що використання багатокomпонентної суміші ковзних і змашувальних речовин тальку, кремнію діоксиду колоїдного і магнію стеарату у співвідношенні 1:1,5:2,5 відповідно є більш ефективним, ніж використання цих речовин окремо, а співвідношення діючої (фенібут) і допоміжних речовин, як 2,5:1 дозволяє значно зменшити масу для наповнення вмісту капсули.

Запропоновано модель процесу трансферу технології (для ТЛФ) в рамках PQS, яка стала підґрунтям для масштабування та впровадження препаратів «Левіцитам» і «Біфрен» у промислове виробництво.

Практичне значення отриманих результатів. На підставі комплексних фізико-хімічних, фармакотехнологічних, кристалічних досліджень науково обґрунтовано і розроблено склад і технологію таблеток «Левіцитам» (протиепілептичний засіб) і капсул «Біфрен» (ноотропний засіб), які дозволені до медичного застосування (накази МОЗ України № 53 від 01.02.2016 р. та № 236 від 02.03.2017р. відповідно).

Розроблено технологічну нормативну документацію (ТНД) та методики контролю якості (МКЯ) на «Левіцитам 250» (реєстраційне посвідчення № UA/11396/01/01), «Левіцитам 500» (реєстраційне посвідчення № UA/11396/01/02), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, а також капсули «Біфрен» (реєстраційне посвідчення № UA/12087/01/01).

Впроваджено модель процесу трансферу технології від фармацевтичної розробки до дільниці промислового виробництва комерційних серій ЛЗ у твердих дозованих лікарських формах на базі ТОВ «Фарма Старт» (акт впровадження від 11.09.2017 р.). Модель застосована для проведення виробничого процесу отримання таблеток «Левіцитам» і капсул «Біфрен».

Розроблені ЛЗ упроваджені у промислове виробництво на підприємстві ТОВ «Фарма Старт» (акт впровадження від 03.10.2017 р.).

Результати наукових досліджень упроваджено в навчальний процес низки вищих фармацевтичних та медичних закладів України, а саме: Львівського

національного медичного університету імені Данила Галицького (кафедра технології ліків і біофармації, акт впровадження від 15.09.2017 р.); Запорізького державного медичного університету (кафедра технології ліків, акт впровадження від 21.09.2017 р.); Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (кафедра управління та економіки фармації з технологією ліків, акт впровадження від 25.09.2017 р.); Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (кафедра аптечної і промислової технології ліків, акт впровадження від 29.09.2017 р.); Національного фармацевтичного університету (кафедра заводської технології ліків, акт впровадження від 10.10.2017 р.); Української військово-медичної академії (кафедра військової фармації, акт впровадження від 12.10.2017 р.); Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (кафедра фармації, акт впровадження від 19.10.2017 р.).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною науковою завершеною працею. За результатами досліджень, над якими працювали співавтори наукових публікацій, особисто дисертантом:

– проведено аналіз та вивчено джерела літератури з технологічних процесів та основного технологічного обладнання, що використовується при виготовленні ТЛФ;

– досліджено вплив на технологію прямого дозування діючих та допоміжних речовин за параметрами фізико-хімічних, фармакотехнологічних і кристалічних показників;

– теоретично та експериментально розроблено склад і технологію двох готових лікарських форм для прямого пресування (дозування) – таблеток, вкритих плівковою оболонкою «Левіцитам» і твердих желатинових капсул «Біфрен»;

– досліджено умови масштабування технології виробництва таблеток «Левіцитам» і капсул «Біфрен» та взято участь у трансфері технології від розробки до ділянки промислового виробництва комерційних серій цих препаратів;

– проведено фізико-хімічні, фармакотехнологічні, кристалічні дослідження розроблених препаратів;

– розроблено ТНД та МКЯ на виробництво таблеток «Левіцитам» і капсул «Біфрен».

Персональний внесок у всіх опублікованих зі співавторами працях (Ярних Т. Г., Штейнгартом М. В., Рибчуком В. О., Асмоловою Н. М., Нікітюком В. Г., Приходьком Р. М., Гуком І. А.) зазначається в тексті дисертації.

Співавторами наукових праць дисертанта захищено такі дисертації: Штейнгарт М. В. «Исследование и разработка методов оптимизации физико-химических свойств и технологии таблетирования лекарственных препаратов», Харків, 1992 р.; Асмолова Н. М. «Некоторые вопросы применения многоволновой спектрофотометрии и жидкостной хроматографии при контроле качества ЛС», Харків, 1997 р.; Нікітюк В. Г. «Створення та розробка промислової технології виготовлення препарату «Ліпохромін-800», його капсульованих форм та ректокапсул з обліпиховою олією», Харків, 1999 р.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи викладені й обговорені на: VII Національному з'їзді фармацевтів України «Фармація України. Погляд у майбутнє» (Харків, 2010); IV науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (Харків, 2014); I Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2014, 2015); IV науково-практичній конференції з міжнародною участю «Професійний менеджмент в сучасних умовах розвитку ринку» (Харків, 2015); VIII Національному з'їзді фармацевтів України «Фармація XXI століття: тенденції та перспективи» (Харків, 2016); XII International scientific and practical conference «Proceedings of academic science» (Шеффілд, 2016); XII Mezinárodní vědecko – praktická konference «Přední vědecké novinky – 2016» (Прага, 2016).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 17 наукових робіт, у тому числі 8 статей у наукових фахових виданнях, з яких 4 статті в іноземних виданнях, 9 тез доповідей.

Об'єм і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 231 сторінках друкованого тексту (обсяг основного тексту 168 сторінки), складається зі вступу, огляду літератури (розділ 1), об'єктів і методів дослідження (розділ 2), експериментальної частини (розділи 3-6), загальних висновків, списку використаних джерел та додатків. Робота ілюстрована 39 таблицями і 32 рисунками. Список використаних джерел містить 160 найменування, з них 109 кирилицею та 51 латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** дисертаційної роботи обґрунтовано актуальність теми, сформульовано мету і завдання, об'єкти і методи досліджень, визначено наукову новизну і практичне значення отриманих результатів, наведено відомості щодо упровадження результатів дисертаційної роботи.

У **першому розділі «Технологічні процеси та основне технологічне обладнання у виготовленні твердих лікарських форм»** проаналізовано динаміку змін технологічних процесів та основне технологічне обладнання при виробництві ТЛФ методом вологої грануляції, прямого пресування (дозування).

Показано, що використання високошвидкісних таблетувальних машин із високим зусиллям пресування, а також сучасних капсулонаповнювальних машин запобігає розшаруванню маси та дозволяє отримувати методом прямого пресування (дозування) таблетки і капсули з відповідним однорідним дозуванням та однорідним вмістом діючих речовин.

Визначено вплив технологічних і фізико-хімічних характеристик порошків на вибір технології і параметри дозування. Обґрунтовано напрямки векторів фармацевтичної розробки при застосуванні сучасних допоміжних речовин із метою отримання виробничої формули для ТЛФ.

У **другому розділі «Обґрунтування загальної методології досліджень. Об'єкти і методи досліджень»** визначено методологію досліджень, обґрунтовано вибір діючих речовин (фенібут, леветирацетам) для розробки складу і технології твердих желатинових капсул і таблеток, вкритих плівковою оболонкою.

Наведено допоміжні речовини різних функціональних груп та розглянуто їх характеристики при застосуванні. Обґрунтовано фізико-хімічні, фармакотехнологічні показники та методики згідно з ДФУ та Європейською фармакопеею (ЄФ), за допомогою яких здійснювали контроль якості розроблених ЛЗ та проміжної продукції.

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.

За результатами мікроскопічного вивчення субстанції леветирацетаму встановлено, що порошок являє собою ізометричні пластини, що прогнозує його задовільні показники текучості.

Рентгеноструктурні дослідження було проведено на дифрактометрі ДРОН 3. Вивчено кристалічну структуру леветирацетаму та побудовано штрих-дифрактограми за найбільш характерними точками при різних умовах диспергування.

На рис. 1 наведені штрих-дифрактограми неподрібненої, подрібненої та спресованої субстанції леветирацетам.

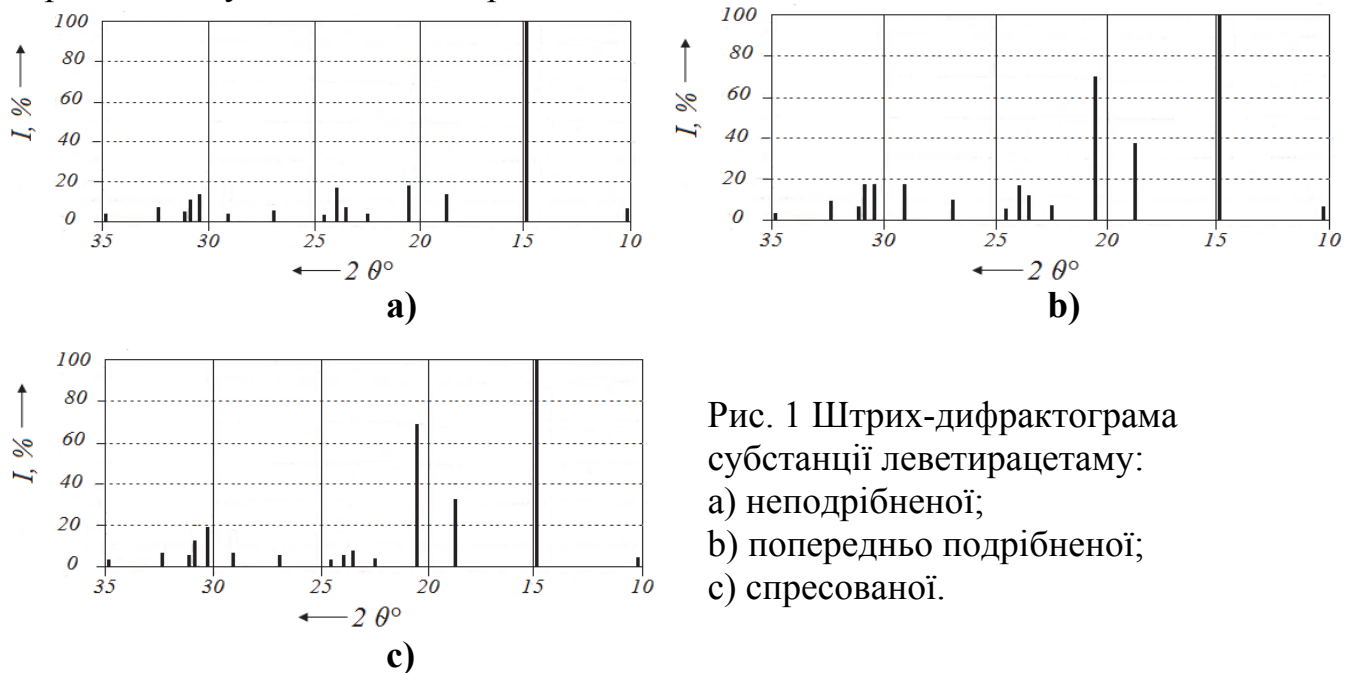


Рис. 1 Штрих-дифрактограма субстанції леветирацетаму:
а) неподрібненої;
б) попередньо подрібненої;
в) спресованої.

Дані штрих-дифрактограми субстанції після подрібнення, а також при пресуванні (таблетуванні) показали, що в кристалічній структурі леветирацетаму збільшується кількість площин із меншими розмірами граней, що характеризує низький ступінь пресування субстанції. Визначено технологічні параметри субстанції леветирацетам, які наведено у табл. 1. Методом лазерної дифракції встановлено, що субстанція леветирацетам має такі значення розподілу часток: при визначенні $D(V,0.1)$ – від 50 до 100 мкм; $D(V,0.5)$ – від 150 до 250 мкм; $D(V,0.9)$ – від 350 до 450 мкм). Насипна густина складає 0,6 г/мл, що може також застосовуватися як показник розподілу часток у суміші, текучість – 2,7 с/100 г.

Технологічні параметри субстанції леветирацетам

Показник	Значення
Насипна густина, г/мл	$0,6 \pm 0,1$
Густина після усадки, г/мл	$0,8 \pm 0,2$
Текучість, с/100 г	$2,7 \pm 0,1$
Розподіл часток, мкм: d_{10}	від 50 до 100
d_{50}	від 150 до 250
d_{90}	від 350 до 450

Примітка: n = 6

Отримані результати були враховані в подальших дослідженнях.

У четвертому розділі «Розробка складу і технології таблеток «Левіцитам» методом прямого пресування» наведено результати теоретичних та експериментальних досліджень із розробки раціонального складу і технології таблеток «Левіцитам 500» і «Левіцитам 250».

На основі субстанції леветирацетам із використанням різних за кількістю та функціональним призначенням допоміжних речовин було виготовлено 15 зразків таблеткової маси і досліджено фармакотехнологічні властивості цих сумішей (табл. 2, 3).

Зразки 1-3 за зовнішнім виглядом та даними фармакотехнологічних показників є задовільними, проте результати кінетики вивільнення діючої речовини леветирацетам не відповідали показникам референтного препарату.

У зразках 4-15 перерозподіляли кількість компонентів у межах складу з метою прискорення розпадання таблеток. Таблеткова маса зразків 4-14 мала достатню текучість, поверхня сформованих таблеток була ковзка. Після дослідження на стираність були помітні незначні пошкодження на ділянці фаски таблеток, ризика не зазнавала візуально помітних змін.

При отриманні належних характеристик фармакотехнологічних показників якості зразки підлягали вивченню кінетики вивільнення леветирацетаму, але жоден із них повною мірою не відповідав заданим показникам розчинення препарату порівняння, окрім зразка 15, який обрано для подальшої розробки технології таблеток «Левіцитам 500» (рис. 2).

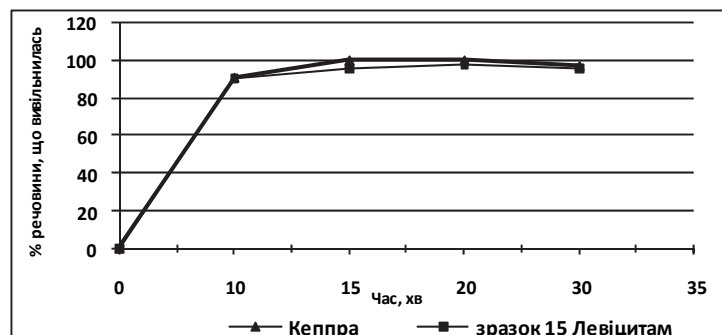


Рис. 2 Кінетика вивільнення леветирацетаму в зразку 15 в 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої

Таблиця 2

Зразки складу таблеток «Левіцитам 500»

Назва сировини	Кількісний вміст на одну таблетку, %														
	Номер зразка														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Леветирацетам	67	65	64	64	64	64	64	64	64	64	64	64	64	64	64
Мікрористалічна целюлоза, тип 101	15,7	15,3	15,5	14,7	14,9	14	14,2	18	18	14	19	13	11,5	19	20
Мікрористалічна целюлоза, тип 102	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7,9	9	-	-
Магнію стеарат	до 0,1	до 0,1	до 0,1	до 0,1	до 0,1	до 0,1	до 0,1	до 0,1	до 0,1	до 0,1	до 0,1	до 0,1	до 0,1	до 0,1	до 0,1
Коповідон	10	9,7	9,6	9,5	9,5	9	9	6,4	5	7,9	5	5	5	3	3
Крохмаль кукурудзяний прежелатинізований	7,5	9,9	10,8	11,7	11,5	12,9	12,7	11,5	12,9	14	11,9	10	10,4	13,9	12,9
Кросповідон															

Таблиця 3

Фармакологічні показники зразків таблеток «Левіцитам 500»

Показник	Результат														
	Номер зразка														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Середня маса таблетки, мг	749,7± 0,6	768,9± 1,9	779,1± 1,4	783,8± 1,0	779,5± 0,9	779,2± 1,9	779,5± 1,1	779,6± 1,3	779,7± 0,8	780,8± 0,5	780,4± 0,8	781,0± 0,6	780,0± 0,6	781,1± 0,6	780,2± 1,1
Висота, мм	5,9±0,1	5,9±0,1	5,9±0,1	6,0±0,1	6,0±0,1	5,7±0,1	6,0±0,1	5,9±0,1	5,9±0,1	5,8±0,1	5,8±0,1	5,8±0,1	6,0±0,1	5,8±0,1	5,8±0,1
Діаметр, мм	13,1± 0,1	13,0± 0,1	13,1± 0,1	13,1± 0,1	13,1± 0,1	13,1± 0,1	13,0± 0,1	13,0± 0,1	12,9± 0,1	13,1± 0,1	12,9± 0,1	13,0± 0,1	13,0± 0,1	13,1± 0,1	13,1±0,1
Стійкість до роздавлювання, N	175,6 ±10,3	136,9 ±9,0	180,7 ±12,0	191,0 ±13,2	153,7 ±4,9	170,8 ±11,2	160,7± 12,1	182,7 ±6,7	168,4 ±12,4	174,4 ±8,7	137,9 ±8,8	147,6 ±8,4	136,0 ±5,1	210,4± 16,4	189,6± 14,9
Стіраність, %	0,13± 0,01	0,15± 0,01	0,05± 0,01	0,04± 0,01	0,02± 0,01	0,06± 0,01	0,04± 0,01	0,07± 0,01	0,06± 0,01	0,04± 0,01	0,10± 0,01	0,04± 0,01	0,07± 0,01	0,08± 0,01	0,08± 0,01
Розпадання, хв	4 ³⁰ -5 ⁰⁰	3 ⁴⁵ -4 ⁴⁵	6 ³⁰ -7 ⁰⁰	6 ²⁰ -6 ³⁵	4 ⁴⁵ -5 ¹⁰	5 ²⁰ -5 ³⁰	4 ⁴⁵ -5 ¹⁰	4 ⁴⁵ -5 ²⁰	3 ⁵⁵ -4 ²⁵	4 ³⁰ -4 ⁴⁵	3 ⁰⁵ -3 ¹⁵	2 ²⁰ -2 ⁵⁵	2 ³⁰ -3 ⁰⁵	4 ¹⁰ -4 ³⁵	4 ¹⁰ -4 ⁴⁰
Насипна густина, г/мг	0,48 ±0,3	0,45 ±0,2	0,5 ±0,3	0,49 ±0,1	0,5 ±0,2	0,48 ±0,2	0,45 ±0,3	0,48 ±0,2	0,49 ±0,3	0,45 ±0,1	0,5 ±0,3	0,5 ±0,2	0,45 ±0,3	0,47 ±0,3	0,45 ±0,2

Примітка: n = 6

Особливостями обраних допоміжних речовин, а саме мікрокристалічної целюлози, є те, що при цьому процес розпадання таблеток відбувається за типом розпушення, а не за типом повільного розчинення, що властиво таблетованим лікарським формам із розчинними субстанціями у складі.

Таким чином, підібраний склад дає можливість досягати швидкого вивільнення понад 85 % діючої речовини менш ніж за 15 хв, а також вирішити проблеми показників механічної міцності таблеток.

Із метою надання лікарям можливості варіацій терапевтичних призначень також розроблявся препарат «Левіцитам 250», склад якого відповідає половинній кількості складу таблеток «Левіцитам 500». Для підтвердження того, що склад є раціональним, проводили визначення середньої міцності таблеток, часу розпадання, середньої маси та фактичної висоти таблеток, а також кінетику вивільнення леветирацетаму в порівнянні з референтним препаратом «Кеппра 250», результати яких наведені в табл. 4 і на рис. 3.

Таблиця 4

Дослідження зразків таблеток «Левіцитам 250»

Показник	Результат						
	Номер зразка						
	1	2	3	4	5	12	15
Середня маса таблетки, мг	375,6± 0,6	388,1± 0,8	391,6± 1,0	391,7± 0,8	391,7± 1,0	390,0± 1,0	390,0± 2,0
Фактична висота таблетки, мм	4,9± 0,1	4,9± 0,1	4,8± 0,1	4,8± 0,1	4,8± 0,1	4,8± 0,1	4,9± 0,1
Стійкість до роздавлювання, N	151,0± 6,0	119,0± 7,0	177,0± 8,0	180,0± 8,0	115,9± 6,0	157,0± 8,4	147,1± 14,5
Розпадання, хв	5 ¹⁵ -5 ⁵⁰	3 ⁰⁵ -4 ¹⁵	6 ³⁰ -7 ⁰⁰	6 ⁰⁰ -6 ³⁰	2 ³⁰ -3 ¹⁵	4 ³⁰ -5 ⁰⁰	4⁰⁰-4³⁰

Примітка: n = 6

Одержані результати (табл. 4) показують, що за зовнішнім виглядом, фармакотехнологічними показниками він відповідає вимогам ДФУ, а за даними кінетики вивільнення леветирацетаму (рис. 3) відповідає препарату порівняння.

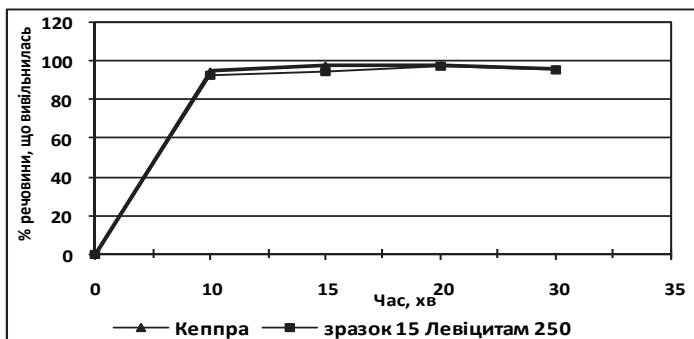


Рис. 3 Кінетика вивільнення леветирацетаму в зразку 15 «Левіцитам 250» в 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої

Отже, обрана комбінація допоміжних речовин дає можливість зменшити насипну густину, збільшити пресованість, покращити текучість таблеткової маси й анулювати адгезію таблеткової маси до робочих частин інструмента таблетпреса. Із цією метою у препараті «Кеппра» використовують кремнію діоксид колоїдний

безводний і магнію стеарат. На відміну від цього у препараті, що розроблявся, магнію стеарат використовували як змащувальну речовину, а як наповнювач – целюлозу мікрокристалічну (МКЦ). До складу також включено коповідон і крохмаль прежелатинізований, які не лише виконують своє основне функціональне призначення – зв'язувальної речовини та дезінтегранту, а й сприяють покращанню властивостей пластичності лікарської форми. Це дозволяє забезпечити необхідні технологічні властивості запропонованого препарату (міцність і стираність). Таким чином було отримано проміжний продукт – таблеткову масу, фармакотехнологічні параметри якої наведені в табл. 5.

Таблиця 5

Фармакотехнологічні параметри проміжної продукції (таблеткової маси) для препаратів «Левіцитам 500» та «Левіцитам 250»

Показник	Таблеткова маса	
	Левіцитам 500	Левіцитам 250
Насипна густина, г/мл	0,5±0,1	0,5±0,1
Густина після усадки, г/мл	0,7±0,2	0,7±0,2
Текучість, с/100 г	1,7±0,1	1,9±0,1

Примітка: n = 6

Отримані результати демонструють задовільні показники насипної густини маси для таблетування, густини після усадки та текучості, що дозволило перейти до розробки технології таблеток «Левіцитам 500» і «Левіцитам 250» методом прямого пресування.

Таблетування проводили із застосуванням пресінструмента Ø 13,0 мм, двовипуклої форми без риски на таблетпресі Kilian S 250. Було проведено дослідження визначення тиску основного пресування в діапазоні від 25 до 30 kN (табл. 6).

Таблиця 6

Фармакотехнологічні показники зразків таблеток «Левіцитам 500», залежно від тиску основного пресування

Показник	Результат		
	25±1	28±1	30±1
Тиск основного пресування, kN			
Середня маса таблетки, мг	781,3±3,7	786,2±4,3	780,8±3,2
Діаметр, мм	13,00±0,02	12,99±0,02	12,99±0,02
Висота таблетки, мм	6,40±0,02	6,40±0,02	6,44±0,01
Стійкість до роздавлювання, N	111,0±5,0	125,0±8,0	102,0±7,0
Розпадання, хв	до 3 ³⁰	до 4 ⁰⁰	до 4 ⁰⁰
Стираність, %	0,027±0,01	0,042±0,01	0,05±0,01

Примітка: n = 6

Установлено, що при збільшенні тиску пресування вище 28 kN характер деформації з пластичного може переходити у пружний. Нами рекомендовано застосовувати тиск пресування ближчий до 28 kN, оскільки таблетки, виготовлені за таких умов, мають більшу міцність (125 N) і витримується показник розпадання для таблеток.

Відповідні дослідження з визначення тиску основного пресування (в діапазоні від 25 до 39 kN) було проведено також у процесі апробації технології таблеток «Левіцитам 250».

Установлено, що в технології таблеток «Левіцитам 250» тиск основного пресування може складати від 25 до 39 kN. Проте нами рекомендовано застосовувати при таблетуванні тиск пресування в межах 25 kN як достатній для отримання заданих фармакотехнологічних характеристик якості ТЛФ.

Схема виробництва таблеток «Левіцитам 500» («Левіцитам 250») методом прямого пресування у промислових умовах наведена на рис. 4.

Враховуючи, що леветирацетам характеризується відносно низьким ступенем пресування, виробник референтного лікарського засобу виготовляє його із застосуванням технології вологої грануляції.

За складом оригінального препарату при застосуванні технології прямого пресування, таблетки характеризуються малою міцністю і не витримують тест на стирість.

Таблиця 7

Експериментальні данні дифрактограм

«Левіцитам», таблетки					Визначальний компонент
2 θ	θ	d, Å	I	I ₀ = I/I _{max} ·100	
14,90	7,45	5,94551	12960	100,00	Леветирацетам
18,60	9,30	4,77031	3360	25,93	Леветирацетам
20,60	10,30	4,31147	6080	46,91	Леветирацетам
30,10	15,05	2,96886	2640	20,37	Леветирацетам
30,70	15,35	2,91219	1120	8,64	Леветирацетам
Перше гало на ділянці 2 θ 13°-17° I _{max} 160 Друге гало на ділянці 2 θ 19°-25° I _{max} 800 Третє гало на ділянці 2 θ 28°-31° I _{max} 80					
«Кеппра», таблетки					Визначальний компонент
2 θ	θ	d, Å	I	I ₀ = I/I _{max} ·100	
14,90	7,45	5,94551	4840	54,83	Леветирацетам
18,60	9,30	4,77031	4280	48,48	Леветирацетам
20,60	10,30	4,31147	5960	67,51	Леветирацетам
22,20	11,10	4,00422	8828	100,00	Леветирацетам
23,90	11,95	3,72311	760	8,61	Леветирацетам
26,90	13,45	3,31432	800	9,06	Леветирацетам
28,90	14,45	3,08935	880	9,97	Леветирацетам, тальк
30,50	15,25	2,93083	1400	15,86	Леветирацетам
Перше гало на ділянці 2 θ 18°-25° I _{max} 160 Друге гало на ділянці 2 θ 35,5°-38,8° I _{max} 800					

Суттєва відмінність дифрактограми препарату «Кеппра» (табл. 7) не може бути пояснена тільки тим, що використовується технологія вологої грануляції. Вірогідно, це ще пояснюється присутністю в складі таблетки тальку, який самостійно визначається при кроковому скануванні в інтервалі кутів (2 θ) при 28,9° і має значну інтенсивність.

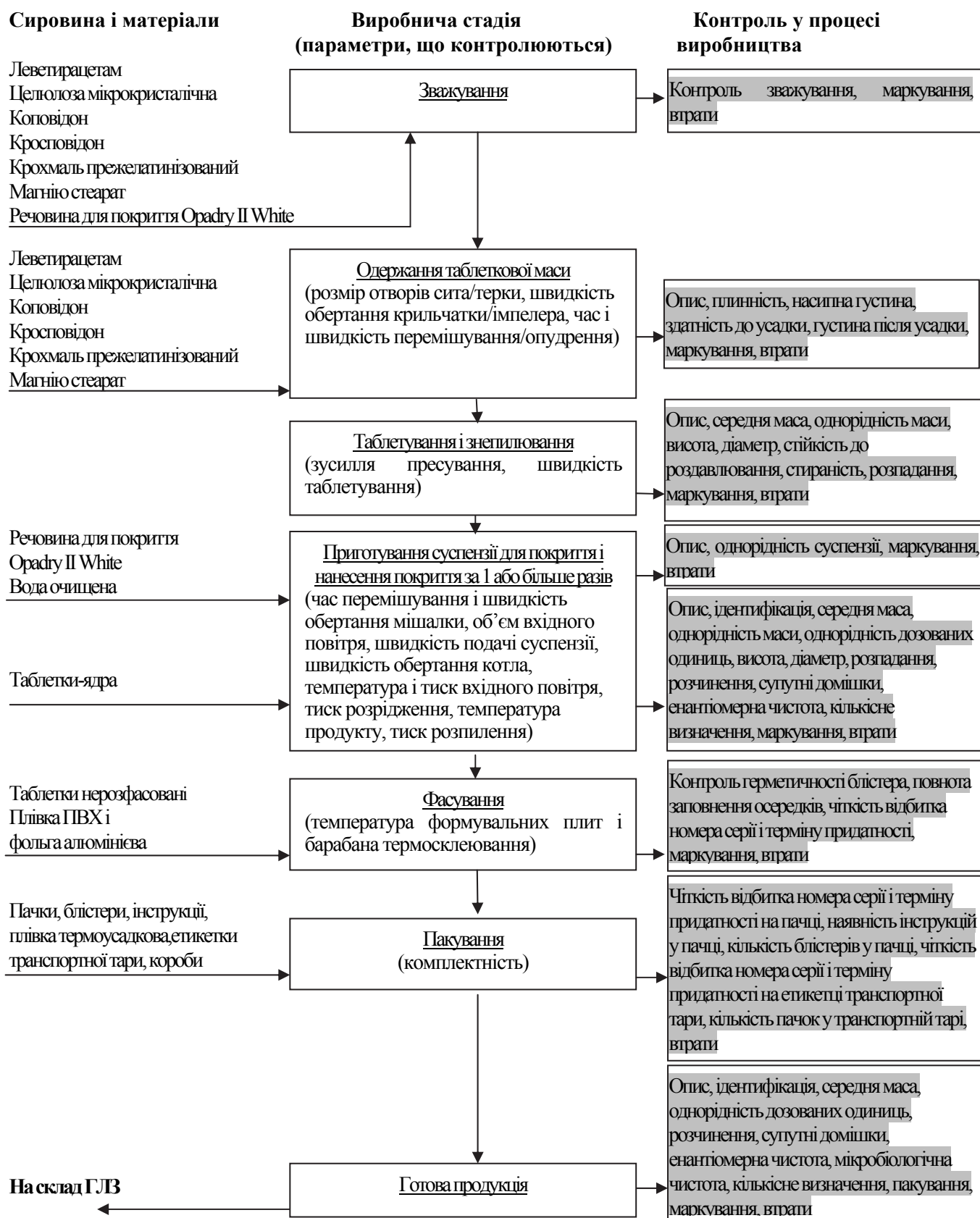


Рис. 4 Схема виробництва таблеток «Левіцитам 500» («Левіцитам 250») у промислових умовах

Незважаючи на те, що «Левіцитам» має більші показники аморфних частин дифрактограми, їх сумарна кількість і відношення до кристалічної частини складають одне значення, що свідчить про співвідношення аморфної форми з

кристалічною частиною як 5 до 95 % і є специфічним для даного ЛЗ показником, який забезпечує механічні властивості таблетки.

За результатами визначення цільового профілю якості препаратів для таблеток «Левіцитам 500» і «Левіцитам 250» розроблені специфікації на проміжну продукцію, отриману на відповідних стадіях технологічного процесу, і на готовий продукт у форматі МКЯ (табл. 8).

Таблиця 8

Показники якості препаратів «Левіцитам 500» і «Левіцитам 250»

Показник	«Левіцитам 250»	«Левіцитам 500»
Опис	Таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою білого кольору. За зовнішнім виглядом повинні відповідати вимогам ДФУ, ст. «Таблетки»	
Ідентифікація	Інфрачервоний спектр <i>випробовуваного зразка</i> в ділянці від 4000 см ⁻¹ до 650 см ⁻¹ має збігатися зі спектром <i>стандартного зразка</i>	
Середня маса	Від 381,9 до 422,1 мг (402 мг ± 5 %)	Від 764,75 до 845,25 мг (805 мг ± 5 %)
Однорідність дозованих одиниць	Критерії прийнятності мають відповідати вимогам ДФУ, 2.9.40	
Розчинення	Не менше 80 % (Q) леветирацетаму (C ₈ H ₁₄ N ₂ O ₂) від кількості, зазначеної у пункті «Склад на одну таблетку», за 30 хв	
Супутні домішки	Домішка А леветирацетаму – не більше 0,5 % Єдина неідентифікована домішка – не більше 0,1 % Сума домішок – не більше 0,8 %	
Енантімерна чистота	R-ізомера (домішка D-леветирацетаму) – не більше 0,8 %	
Мікробіологічна чистота	Критерії прийнятності: Загальна кількість аеробних мікроорганізмів (ТАМС) – 10 ³ КОЕ/г Загальна кількість дріжджових і плісневих грибів (ТУМС) – 10 ² КОЕ/г Наявність <i>Escherichia coli</i> в 1 г – не допускається	
Кількісне визначення	Вміст леветирацетаму в таблетці має бути від 237,5 до 262,5 мг, у перерахунку на середню масу однієї таблетки	Вміст леветирацетаму в таблетці має бути від 475 до 525 мг, у перерахунку на середню масу однієї таблетки

Проведено вивчення стабільності вказаних препаратів у процесі їх зберігання згідно з рекомендаціями ІСН (довгострокові дослідження проводилися при температурі 25 ± 2 °С та відносній вологості 60 ± 5 %). Контроль якості здійснювали за показниками, що регламентуються відповідною специфікацією. Установлено, що при зберіганні протягом 36 місяців препарати не змінювали своїх фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей. Тому термін їх придатності складає 3 роки у блістерах із полівінілхлоридної плівки і фольги алюмінієвої друкованої лакованої при температурі не вище 25°С.

У п'ятому розділі «Розробка складу і технології препарату «Біфрен» методом прямого дозування у тверді желатинові капсули» наведено результати

теоретичних та експериментальних досліджень з обґрунтування та розробки складу і технології твердих желатинових капсул «Біфрен».

Для оцінки властивостей і характеристик проведено фармакотехнологічний аналіз субстанції фенібуту у вигляді монокомпонента й у експериментальних сумішах із допоміжними речовинами.

У початковій стадії поставленого експерименту було визначено, що субстанція фенібут характеризується досить низькими показниками насипної густини ($0,44 \pm 0,03$ (100 г/230 мл)), густини після усадки ($0,69 \pm 0,05$ (100 г/146 мл)) і текучості.

Випробування субстанції фенібут за показником текучості за допомогою методу визначення швидкості протікання крізь насадку, показали негативний результат. З огляду на це визначення характеристик текучості зразків субстанції чотирьох промислових серій здійснювали шляхом розрахунку отриманих даних із визначенням показника стисливості. Характеристики оцінювали за шкалою, запропонованою Карром (табл. 9).

Таблиця 9

Результати характеристики текучості для зразків субстанції фенібут

Серія субстанції	Показник стисливості (індекс Карра), %	Коефіцієнт Гауснера	Характеристика текучості
Серія 1	$36,5 \pm 0,2$	$1,58 \pm 0,05$	Дуже погана
Серія 2	$34,4 \pm 0,2$	$1,52 \pm 0,05$	Дуже погана
Серія 3	$33,6 \pm 0,1$	$1,50 \pm 0,05$	Дуже погана
Серія 4	$34,4 \pm 0,1$	$1,52 \pm 0,05$	Дуже погана

Примітка: n = 6

Виходячи із властивостей субстанції фенібут при створенні ЛЗ у формі твердих желатинових капсул, доцільно застосовувати допоміжні речовини, що мають таке функціональне призначення: наповнювачі, розпушувачі (дезінтегранти), ковзні, ковзно-змащувальні та/або змащувальні речовини.

Далі проводили визначення показника стисливості обраних допоміжних речовин як одного з показників, який може характеризувати здатність порошку до пресування. Експеримент було проведено фармакопейним методом за допомогою приладу «Erweka SVM 122».

Подальший експеримент полягав у дослідженні показника стисливості у сумішах допоміжних речовин у граничних і рівному співвідношеннях, а саме 4 : 1, 1 : 1 і 1 : 4. Найбільш високий результат продемонстрували суміш МКЦ марки 101 Compressel[®] М 101D+ і кроскармелози натрію марки Solutab[®] (тип А) у співвідношеннях 4 : 1, 1 : 1 і 1 : 4 відповідно.

Отримані результати були взяті за основу при розробці складу препарату на основі фенібуту у формі твердих желатинових капсул (табл. 10).

Результати оцінки залежності показника розпадання від здатності капсульної маси до пресування (табл. 11) показали, що для подальших етапів фармацевтичної розробки препарату доцільно використовувати склад зразка 3, оскільки, поряд із забезпеченням необхідних властивостей дезінтеграції, цей зразок демонструє достатні характеристики здатності до пресування, що має значення при формуванні

доза в процесі дозування на капсульній машині переривчастого руху, а саме на великих швидкостях її роботи.

Таблиця 10

Зразки складу капсул на основі діючої речовини фенібут

Компоненти складу	Зразок 1	Зразок 2	Зразок 3	Зразок 4
Фенібут, %	≈ 70	≈ 70	≈ 70	≈ 65
Мікрокристалічна целюлоза, %	до 27	до 18	до 18	до 24
Натрію гліколят крохмалю, %	—	до 9	—	—
Натрію кроскармелоза, %	—	—	до 9	до 8
Ковзно-змащувальні речовини, %	до 3	до 3	до 3	до 3

Використання суміші МКЦ із натрію кроскармелозою у співвідношенні 2 : 1 забезпечує достатню текучість та насипну густину, одночасно вирішуючи питання можливості підпресування та дезінтеграції маси для капсулювання.

Таблиця 11

Результати оцінки взаємозв'язку розпадання капсул і властивостей пресованості маси

Показник	Зразок 1	Зразок 2	Зразок 3	Зразок 4
Розпадання, хв	до 15	до 25	до 15	до 20
Стійкість до роздавлювання зразків модельних таблеток, N	близько 50	близько 30	близько 55	близько 65

Для підвищення показника текучості маси для капсулювання виникла необхідність використання ковзних речовин. Показано, що використання багатокомпонентної суміші ковзних і змащувальних речовин (тальку, кремнію діоксиду колоїдного і магнію стеарату) у співвідношенні 1 : 1,5 : 2,5 відповідно є більш ефективним, ніж використання кожної з цих речовин окремо.

Обраний склад допоміжних речовин, серед яких МКЦ, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат і тальк у співвідношенні діючої і допоміжних речовин як 2,5 : 1 дозволив значно зменшити масу для наповнення вмісту капсули.

Таким чином, був розроблений наступний склад препарату «Біфрен», капсули по 250 мг (табл. 12).

Таблиця 12

Склад препарату «Біфрен», капсули по 250 мг

Склад	Кількісний вміст на одну капсулу, %
Фенібут	70
Целюлоза мікрокристалічна	17
Натрію кроскармелоза	10
Кремнію діоксид колоїдний безводний	до 3
Магнію стеарат	
Тальк	
Тверді желатинові капсули білого кольору № 0	-

Отриману масу ЛЗ на основі діючої речовини фенібут піддавали капсулюванню у тверді желатинові капсули. Схема виробництва капсул «Біфрен» у промислових умовах наведена на рис. 5.

Дослідження зразків готової продукції проводили з метою розробки фармакотехнологічних показників: середньої маси вмісту капсул, розпадання капсул, однорідності дозованих одиниць та розчинення капсул. Установлені критерії прийнятності, які були уведені у специфікації та МКЯ (табл. 13).

Таблиця 13

Показники якості капсул «Біфрен»

Показник	«Біфрен»
Опис	Тверді желатинові капсули білого кольору. За зовнішнім виглядом мають відповідати вимогам ДФУ, стаття «Капсули». Вміст капсул – порошок білого або майже білого кольору. Допускається наявність спресованих стовпчиків або грудочок, які при натисканні розпадаються
Ідентифікація	2.1. Ультрафіолетовий спектр поглинання <i>досліджуваного розчину</i> , одержаного при випробуванні «Кількісне визначення», у діапазоні довжини хвилі від 220 до 300 нм повинен мати максимуми, мінімуми поглинання та плечі при тій же довжині хвилі, що й ультрафіолетовий спектр <i>розчину порівняння</i> (± 2 нм)
	2.2. На хроматографі <i>досліджуваного розчину</i> має спостерігатись основна пляма, що за розміром і кольором відповідає плямі на хроматограмі <i>розчину порівняння</i> (а) стандартного зразка (СЗ) фенібуту
	2.3. Препарат має давати позитивну реакцію (а) на хлориди
Середня маса вмісту капсули	Від 332,5 до 367,5 мг (350 мг \pm 5 %)
Розпадання	Не більше 30 хв
Однорідність дозованих одиниць	Критерії прийнятності мають відповідати вимогам ДФУ, 2.9.40
Розчинення	Не менше 80 % (Q) фенібуту ($C_{10}H_{13}NO_2 \cdot HCl$) від зазначеного у розділі «Склад на одну капсулу» – за 30 хв
Супутні домішки	Будь-якої неідентифікованої домішки – не більше 0,1 %
Мікробіологічна чистота	В 1 г препарату допускається наявність загальної кількості життєздатних аеробних мікроорганізмів: не більше 1000 бактерій і не більше 100 грибів В 1 г препарату не допускається наявності <i>Escherichia coli</i>
Кількісне визначення	Вміст $C_{10}H_{13}NO_2 \cdot HCl$ (фенібуту) в одній капсулі має бути від 237,5 до 262,5 мг, у перерахунку на середню масу вмісту капсули

Доведено стабільність препарату при зберіганні протягом двох років в оригінальному пакуванні при температурі не вище 25⁰ С.

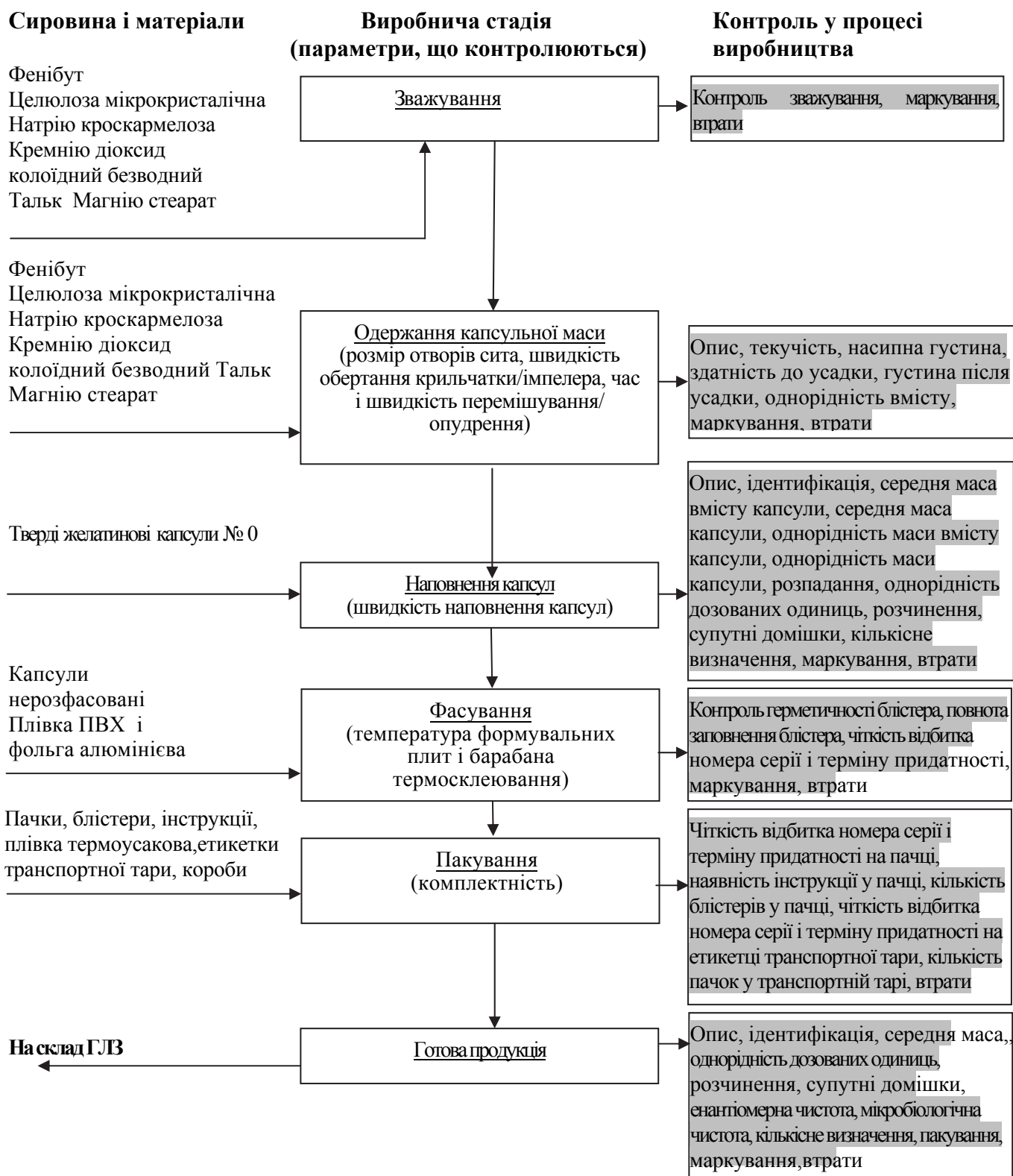


Рис. 5 Схема виробництва препарату «Біфрен» (капсули по 250 мг), у промислових умовах

У шостому розділі «Дослідження з впровадження технології розроблених твердих лікарських форм у виробництво» сформована і графічно оформлена деталізована модель процесу трансферу технологій ТЛФ (рис. 6).

Запропонована модель трансферу технології (як самостійного процесу в межах PQS) формує принципи і стратегію процесу управління роботами з трансферу технології з урахуванням можливих варіацій цього процесу; дозволяє уніфікувати процес, що, забезпечує «стикування» процедур між дільницями, які передають, та дільницями, які приймають технологію виробництва, та здійснюють контроль якості ЛЗ незалежно від їх взаємовідносин і юридичної належності; демонструє комплексність фармацевтичної системи якості, оскільки передбачає «стикування» з іншими процесами PQS; допомагає в розумінні основних можливих процедур, які слід розробити і за допомогою яких можуть реалізовуватися принцип і стратегія процесу трансферу технологій.

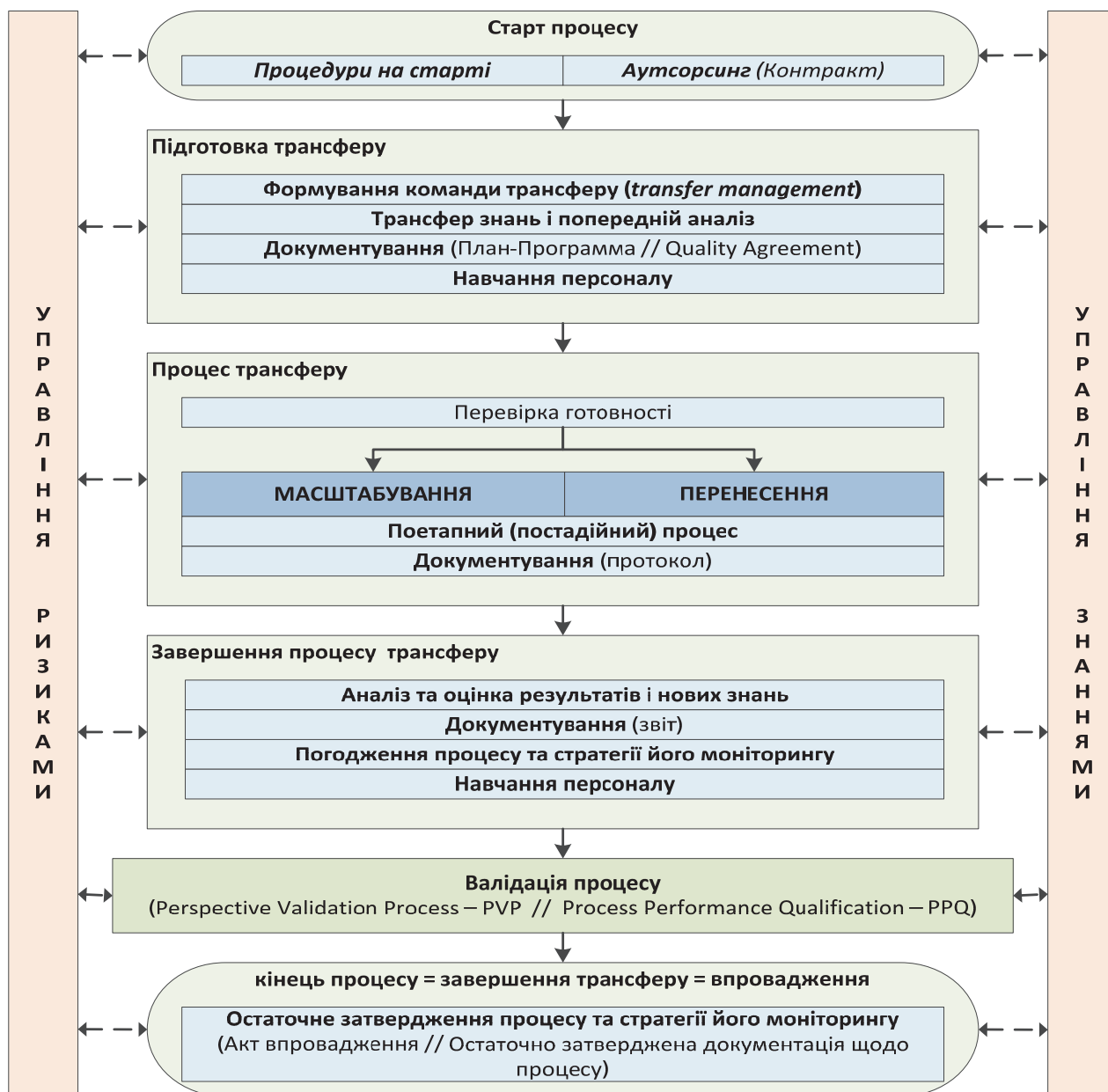


Рис. 6 Блок-схема моделі процесу трансферу технологій

Модель трансферу технології ТЛФ стала підґрунтям для упровадження розроблених нами препаратів у промислове виробництво, а саме: проведено масштабування технології таблеток «Левіцитам» (250 мг і 500 мг) та капсул

«Біфрен» (250 мг) на дільницю виробництва комерційних серій; визначено критичні стадії виробництва та критерії їх прийнятності (табл. 14).

Таблиця 14

Масштабування процесу технології капсул «Біфрен»

Показник моніторингу (критичний параметр процесу)	Критерії прийнятності	
	дослідно-промислове обладнання	промислове обладнання
<i>Отримання маси для капсулювання (процес калібрування порошків)</i>		
	калібратор BTS-100	калібратор BTS-200
Час змішування	3 хв	3 хв
Швидкість обертання змішувача	$6,0 \pm 0,1$ об/хв	$6,0 \pm 0,1$ об/хв
Швидкість обертання крильчатки	200-400 об/хв	200-400 об/хв
Розмір отворів сита	1,0 мм	1,0 мм
<i>Отримання маси для капсулювання (процес змішування порошків та опудрювання маси)</i>		
	змішувач LM-40	змішувач PM-400
Час змішування	20 хв	20 хв
Швидкість обертання змішувача	$6,0 \pm 0,1$ об/хв	$6,0 \pm 0,1$ об/хв
Час операції опудрювання	5 хв	5 хв
Швидкість обертання змішувача	$6,0 \pm 0,1$ об/хв	$6,0 \pm 0,1$ об/хв

Здійснено оцінку результатів трансферу та запропоновано запобіжні заходи щодо усунення невідповідностей у виробничому процесі.

Результати досліджень за цим напрямком можуть бути використані фармацевтичними компаніями для формування власних підходів і процедур для процесу трансферу технологій, з урахуванням специфіки самих компаній, виробничих дільниць, продуктів і технології їх виробництва.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

Проведено дослідження з розробки процесів таблетування, інкапсулювання та масштабування технології таблеток, вкритих плівковою оболонкою, «Левіцитам» і твердих желатинових капсул «Біфрен», створені препарати дозволені до медичного застосування (накази МОЗ України відповідно № 53 від 01.02.2016 р. та № 236 від 02.03.2017 р.).

1. Проаналізовано динаміку змін технологічних процесів та основне технологічне обладнання при виробництві таблеток і капсул. Узагальнено дані літературних джерел стосовно фармакотехнологічних, фізико-хімічних властивостей порошків та методів їх підготовки при виробництві твердих лікарських форм.
2. Експериментально досліджено фізико-хімічні, фармакотехнологічні, кристалічні властивості діючих речовин (леветирацетаму, фенібуту) та допоміжних речовин і визначено їх вплив на технологію прямого пресування (дозування). Установлено, що субстанція леветирацетам має насипну густину $0,6 \pm 0,1$ г/мл, текучість – $2,7 \pm 0,1$ с/100 г; субстанція фенібут має насипну густину $0,44 \pm 0,03$ г/мл, показник стисливості – $36,5 \pm 0,2$ %.

3. На підставі комплексу проведених досліджень розроблено склад і технологію таблеток, вкритих плівковою оболонкою, «Левіцитам 250» і «Левіцитам 500» методом прямого пресування із застосуванням допоміжних речовин (мікрокристалічної целюлози, тип 101 Comprecel® M 101 або Comprecel® M 101D+, коповідону, Plasdone® S 630, кросповідону, Polyplasdone® XL-10, крохмалю кукурудзяного прежелатинізованого Starch® 1500, магнію стеарату).
4. Розроблено склад і технологію лікарського препарату «Біфрен» на основі субстанції фенібут із застосуванням допоміжних речовин (мікрокристалічної целюлози, тип 101, натрію кроскармелози, кремнію діоксиду колоїдного безводного, магнію стеарату, тальку) для отримання методом прямого дозування – інкапсулювання у тверді желатинові капсули.
5. Визначено критичні стадії виробництва (зважування вихідної сировини, отримання маси для таблетування/капсулювання, таблетування та знепилювання/інкапсулювання, фасування і пакування, процеси очищення). Визначено показники якості й установлено терміни придатності препаратів: «Левіцитам» – 3 роки, «Біфрен» – 2 роки у блістерах із полівінілхлоридної плівки і фольги алюмінієвої друкованої лакованої при температурі не вище 25 °С.
6. Запропоновано модель трансферу технології твердих лікарських форм від фармацевтичної розробки до дільниці промислового виробництва, яку впроваджено в роботу ТОВ «Фарма Старт» (акт впровадження від 11.09.2017 р.). В умовах цього підприємства проведено експериментальні дослідження з масштабування технології препаратів «Левіцитам» та «Біфрен».
7. Розроблено технологічну та аналітичну документацію на препарати (таблетки «Левіцитам 250» (реєстраційне посвідчення № UA/11396/01/01), «Левіцитам 500» (реєстраційне посвідчення № UA/11396/01/02) та капсули «Біфрен» (реєстраційне посвідчення № UA/12087/01/01)), яка затверджена у визначеному порядку й впроваджена у промислове виробництво на підприємстві ТОВ «Фарма Старт» (акт впровадження від 03.10.2017 р.). Фрагменти роботи впроваджено у навчальний процес низки ВНЗ України медичного та фармацевтичного профілю.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті у наукових фахових виданнях

1. Застосування рентгеноструктурного аналізу для визначення технології виробництва таблеток леветирацетаму / Є. С. Шакин, В. О. Рибчук, Р. М. Приходько, М. В. Штейнгарт. *Фармаком*. 2014. № 4. С. 65-69 (Особистий внесок – підготовка дослідних зразків, узагальнення одержаних результатів, участь в оформленні статті).
2. Шакин Е. С., Асмолова Н. Н., Ярных Т. Г. Экспериментальные исследования по выбору вспомогательных веществ для создания лекарственного препарата в форме твердых желатиновых капсул. *Рецепт*. 2016. Т. 19, № 3. С. 391-397. (Особистий внесок – підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, написання статті).
3. Шакин Е. С., Ярных Т. Г., Никитюк В. Г. Некоторые вопросы масштабирования процессов и трансфера технологии при внедрении в производство твердых дозированных лекарственных форм. *Республиканский научный журнал*

«Вестник». 2014. Т. 1, № 3(68). С. 10-14. (Особистий внесок – обробка літературних даних, написання статті).

4. Шакин Е. С., Асмолова Н. Н., Ярних Т. Г. Разработка состава и технологии производства лекарственного средства на основе активного фармацевтического ингредиента фенибут в форме твердых желатиновых капсул. *Рецепт*. 2017. Т. 20, № 1. С. 25-32. (Особистий внесок – планування експерименту, проведення експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, написання статті).

5. Шакин Е. С., Асмолова Н. М., Ярних Т. Г. Вивчення фармако-технологічних показників для стандартизації твердих желатинових капсул на основі субстанції фенибут. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармацевції*. 2017. № 1 (49). С. 16-21. (Особистий внесок – підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, написання статті).

6. Шакин Е. С., Рибчук В. О., Штейнгарт М. В. Дослідження кристалічної структури твердої лікарської форми леветирацетаму. *Фармаком*. 2014. № 2. С. 81-84. (Особистий внесок – планування експерименту, підготовка дослідних зразків, узагальнення одержаних результатів, написання статті).

7. Шакин Е. С., Асмолова Н. М., Ярних Т. Г. Фармацевтична розробка протиепілептичних таблеток на основі субстанції леветирацетам. Специфіка проведення фармакотехнологічних досліджень при стандартизації лікарського засобу. *ScienceRise*. 2017. № 1 (5). С. 45-48. (Особистий внесок – участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, написання статті).

8. Nikityuk, V., Shakin E., Yarnikh T. Technology transfer as the process of pharmaceutical quality system: modeling technology transfer as a process strategy. *Journal of pharmacy and pharmacology*. 2017. Vol. 5, № 6 (43). P. 299-313. (Особистий внесок – аналіз і обробка літературних даних, узагальнення одержаних результатів, написання статті).

Тези доповідей, матеріали конференцій

9. Shakin E. S., Nikityuk V. G., Yarnykh T. G. Definition of cause-and-effect relationship as element of risk-based approach during the pharmaceutical development by the example of solid dosage forms. *Proceedings of academic science – 2016: materials of the XII International scientific and practical conference, Sheffield, august 30 – september 7, 2016*. Sheffield, Science and education Ltd., 2016. Vol. 5. P. 36-38.

10. Shakin E. S., Nikityuk V. G., Yarnykh T. G. Structuring of pharmaceutical development processes within the pharmaceutical quality systems. *Přední vědecké novinky – 2016: materiály XII Mezinárodní vědecko – praktická konference, Praha, 27 srpna – 05 září 2016 roku*. Praha, Publishing House “Education and science” s.r.o, 2016. Díl 2. P. 17-19.

11. Вспомогательные вещества для получения таблеток / М. В. Штейнгарт, И. А. Гук, И. А. Бочарова, Ю. В. Черняков, Е. С. Шакин. *Фармація України. Погляд у майбутнє*: мат. VII Нац. з'їзду фармацевтів України 2010 р. у 2 т., м. Харків, 15-17 верес. 2010 р. Х., НФаУ, 2010. Т. 1. С. 568.

12. Никитюк В. Г., Ярних Т. Г., Шакин Е. С. Фармацевтическая разработка в рамках правил GMP – сочетание этапов фармразработки и положений PQS. *Професійний менеджмент в сучасних умовах розвитку ринку*: мат. доповідей IV наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 3 листоп. 2015 р. X., 2015. С. 205-208.

13. Розробка складу та технології отримання твердих желатинових капсул фенібуту / Є. С. Шакін, В. О. Рибчук, Т. Г. Ярних, М. В. Штейнгарт. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: мат. I Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 7-8 листоп. 2014 р. X., НФаУ, 2014. С. 186.

14. Штейнгарт М. В., Ярних Т. Г., Шакин Е. С. Кристалличность смеси как показатель качества при разработке генерических лекарственных препаратов в твердых лекарственных формах. *Укр. мед. альм.* 2014. Т. 17, № 1. С. 120-121.

15. Розробка технології отримання твердої лікарської форми на основі субстанції леветирацетам / Є. С. Шакін, В. О. Рибчук, Т. Г. Ярних, М. В. Штейнгарт. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології*: мат. IV наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 16-17 жовт. 2014 р. X., НФаУ, 2014. С. 310.

16. Шакін Є. С., Асмолова Н. М., Ярних Т. Г. Вибір оптимального складу допоміжних речовин для отримання твердих желатинових капсул фенібуту. *Фармація XXI століття: тенденції та перспективи*: мат. VIII Нац. з'їзду фармацевтів України 2016 р. у 2 т., м. Харків, 13-16 верес. 2016 р. X., НФаУ, 2016. Т. 1. С. 297.

17. Шакін Є. С., Ярних Т. Г., Нікітюк В. Г. Підходи щодо схематизації технологічних процесів з метою оптимізації процедур розробки, впровадження та промислового виробництва лікарських засобів. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: мат. I Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 12-13 листоп. 2015 р. X., НФаУ, 2015. С. 264-265.

АНОТАЦІЯ

Шакін Є. С. Дослідження з розробки процесів таблетування, інкапсулювання та масштабування технології таблеток «Левіцитам» і капсул «Біфрен». – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01– технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація. – Національний фармацевтичний університет, МОЗ України, Харків, 2018.

Дисертація присвячена теоретичному й експериментальному обґрунтуванню, розробці складу і технології таблеток, вкритих плівковою оболонкою «Левіцитам» і твердих желатинових капсул «Біфрен» й упровадженню їх у серійне промислове виробництво.

Вивчено можливість зміни кристалічної структури при різних способах механічного впливу та визначено структуру субстанції леветирацетам у таблетках, отриманих методом прямого пресування.

У межах фармацевтичної розробки отримано виробничу формулу лікарського засобу на основі субстанції леветирацетам та розроблено технологію одержання препарату «Левіцитам» у формі таблеток. Розроблено склад і технологію лікарського засобу «Біфрен» на основі діючої речовини фенібут у лікарській формі – тверді желатинові капсули. Запропоновано методики стандартизації розроблених препаратів. Визначено показники якості й встановлено термін їх придатності.

Виробництво таблеток «Левіцитам 250» і «Левіцитам 500», а також капсул «Біфрен» здійснюється на підприємстві ТОВ «Фарма Старт» (Україна).

Сформовано і графічно оформлено модель процесу трансферу технологій, згідно з якою проведено масштабування виробничого процесу отримання таблеток «Левіцитам» і капсул «Біфрен».

Ключові слова: тверді лікарські форми, склад, технологія, таблетки, капсули, фенібут, леветирацетам, масштабування, трансфер технології.

АННОТАЦІЯ

Шакин Е. С. Исследования по разработке процессов таблетирования, инкапсулирования и масштабирования технологии таблеток «Левецитам» и капсул «Бифрен». – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.01 – технология лекарств, организация фармацевтического дела и судебная фармация. – Национальный фармацевтический университет, МЗ Украины, Харьков, 2018.

Диссертация посвящена теоретическому и экспериментальному обоснованию, разработке состава и технологии таблеток, покрытых пленочной оболочкой, «Левецитам» и твердых желатиновых капсул «Бифрен» и внедрению их в серийное промышленное производство.

Проведен анализ ассортимента наиболее распространенных вспомогательных веществ различных функциональных групп. Обоснован выбор действующих субстанций (леветирацетама, фенибута) для разработки оптимального состава и технологии капсул и таблеток.

Исследована кристаллическая структура вещества леветирацетам по наиболее характерным точкам дифрактограммы. Изучена возможность изменения кристаллической структуры при различных способах механического воздействия и определена структура субстанции леветирацетам в таблетках, полученных методом прямого прессования. С учетом рекомендаций руководства ICH Q8 проведены работы по определению целевого профиля качества препарата, результаты которых стали основой разработки документации по стандартизации лекарственного средства.

В рамках фармацевтической разработки получена производственная формула препарата на основе субстанции леветирацетам и разработана технология получения таблеток, которая позволила гарантировать качество препарата от серии к серии при его промышленном производстве. Производство таблеток «Левецитам 250» и «Левецитам 500» осуществляется на предприятии ООО «Фарма Старт» (Украина).

Проведены исследования по выбору вспомогательных веществ при разработке состава препарата на основе субстанции фенибут в лекарственной форме – капсулы.

Разработан состав и технология капсул «Бифрен», которые выпускаются ООО «Фарма Старт» (Украина).

Сформирована и графически оформлена модель процесса трансфера технологий ТЛФ, которая включает следующие основные стадии: старт процесса → подготовка процесса → непосредственное осуществление трансфера → завершение процесса трансфера → анализ и оценка процесса по результатам валидации процесса → окончание процесса.

Согласно проведенным исследованиям по масштабированию технологии в рамках проведения трансфера с R & D на участок производства коммерческих серий, осуществлена оценка трансфера по ведению производственного процесса получения таблеток «Левицитам» (250 и 500 мг) и капсул «Бифрен» (250 мг). В результате предложены мероприятия, предупреждающие возможные несоответствия в производственном процессе.

Ключевые слова: твердые лекарственные формы, состав, технология, таблетки, капсулы, фенибут, леветирацетам, масштабирование, трансфер технологии.

SUMMARY

Shakin E. S. Research on the development of tableting, encapsulation and scaling technology of tablets «Levicitam» and capsules «Bifren». – Manuscripts.

The thesis for a degree of Candidate of Pharmacy (PhD) in specialty 15.00.01 – Technology of Drugs, Organization of Pharmacy and Forensic Pharmacy. – National University of Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2018.

The thesis is devoted to theoretical and experimental substantiation and development of the composition and technology of tablets coated with «Levicitam» covering and solid gelatin capsules «Bifren» and introduced them into serial industrial production.

The possibility of changing the crystalline structure using different methods of mechanical influence was studied and the structure of the substance levetyracetam in tablets obtained by direct compression was determined.

In the framework of pharmaceutical development, the production formula of the drug is based on the substance of levetyracetam and is obtained the technology of the drug «Levicitam» in the form of tablets. The composition and technology of drug «Bifren» based on the active substance phenybut in the pharmaceutical form - solid gelatin capsules. Methods of standardization and validation of tablets and capsules were proposed.

The production of tablets «Levicitam 250» and «Levicitam 500» and capsules «Bifren» is carried out completely at the enterprise «Pharma Start LLC» (Ukraine).

The formed and graphically executed model of the process of technology transfer, an assessment of the transfer was made on the production process for obtaining of tablets «Levicitam» and capsules «Bifren».

Keywords: solid dosage forms, composition, technology, tablets, capsules, phenybut, levetyracetam, scaling, technology transfer.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ЄФ	– Європейська фармакопея
ДФУ	– Державна фармакопея України
ЛЗ	– лікарський засіб
МКЦ	– целюлоза мікрокристалічна
МКЯ	– методики контролю якості
НФаУ	– Національний фармацевтичний університет
ТЛФ	– тверді лікарські форми
ТНД	– технологічна нормативна документація
ТОВ	– товариство з обмеженою відповідальністю
QTPP	– Quality Target Product Profile – цільовий профіль якості препарату
GMP	– Good Manufacturing Practice – Належна виробнича практика
PQS	– Pharmaceutical Quality System – фармацевтична система якості
R&D	– Resort & Development – підрозділ із фармацевтичної розробки
TTP	– Transfer Technology Process – процес трансферу технології

