

## **ОТЗЫВ**

### **ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора фармацевтических наук, профессора,

заведующего кафедрой фармации

государственного бюджетного образовательного учреждения

высшего профессионального образования

«УРАЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

### **ПЕТРОВА АЛЕКСАНДРА ЮРЬЕВИЧА**

на диссертационную работу **Ивановой Наталии Александровны** на тему:

«РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА МЯГКИХ

ЖЕЛАТИНОВЫХ КАПСУЛ С ГИДРОФИЛЬНЫМИ НАПОЛНИТЕЛЯМИ

РОТАЦИОННО - МАТРИЧНЫМ МЕТОДОМ»,

представленную на соискание ученой степени кандидата фармацевтических

наук по специальности

14.04.01 – технология получения лекарств

**Актуальность темы исследования.** Развитие фармацевтической индустрии в рамках «Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года», утвержденной приказом № 956 Министерства промышленности и торговли РФ 23.10.2009 г., ставит одной из задач современной фармацевтической науки «стимулирование разработки и производства инновационных лекарственных средств». В рамках проекта актуально развитие производства лекарственных препаратов в мягких желатиновых капсулах (МЖК).

Автором диссертации отмечено, что ротационно-матричный метод производства получил развитие в России в конце XX века в связи с возросшим уровнем оснащения фармацевтических предприятий высокотехнологичным оборудованием для капсулирования (Минск, Обнинск, Волгоград, Томск и др.). Ранее мягкие желатиновые капсулы получали, в основном, капельным методом, который позволяет капсулировать только масла и масляные раство-



ры. В отличие от капельного, ротационно-матричным методом можно также получать капсулы с гидрофильными наполнителями. Последние, попадая в желудочно-кишечный тракт, легко смешиваются с его содержимым, что способствует обеспечению их высокой биологической доступности.

За рубежом производятся и поступают в Россию лекарственные средства в МЖК с гидрофильными наполнителями «Глиатилин», «Нурофен» и «Этопозид». Однако, информация по технологии их производства практически отсутствует. Поэтому, по мнению автора диссертационной работы, разработка состава и технологии производства МЖК с гидрофильными наполнителями является актуальной задачей, так как позволяет расширить использование производственных мощностей и увеличить номенклатуру продукции, выпускаемой российскими компаниями.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, их достоверность и новизна.**

Для достижения поставленной цели Ивановой Н.А. проведен детальный комплекс исследований по разработке оптимального состава и технологии производства мягких желатиновых капсул с гидрофильными наполнителями ротационно-матричным методом.

Автором диссертационной работы проведен подробный анализ литературных данных о состоянии современного производства мягких желатиновых капсул, видах и свойствах входящих в их состав компонентов для выявления факторов, влияющих на условия производства и стабильность капсул с гидрофильными наполнителями. В работе представлено теоретическое и экспериментально обоснование оптимального состава желатиновой массы для последующего капсулирования гидрофильными наполнителями. Изучена динамика миграции влаги в процессе сушки и хранения капсул с гидрофильными наполнителями, содержащими холина альфосцерат, полиэтиленгликоль 400, воду очищенную, глицерин. Проведена оптимизация состава наполнителя мягких желатиновых капсул с холина альфосцератом. Подготовлены проекты нормативной документации на препарат «Холина альфосцерат капсулы



400 мг». Большое внимание уделено разработке состава и технологии производства капсул с суспензией пелоидов (лечебных грязей). Разработан состав и технология производства мягких желатиновых капсул с суспензией кальция гопантената в холина альфосцерате. Подготовлены проекты нормативной документации на препарат «Глиацефен 325 и 650 капсулы». Проведен расчет материальных затрат на производство капсул «Глиацефен».

**Обоснованность и достоверность** положений и выводов диссертационной работы подтверждена использованием современных методов проведения комплексных исследований о состоянии современного производства мягких желатиновых капсул, видах и свойствах входящих в их состав компонентов.

Репрезентативность результатов исследования подтверждена соответствующими расчетами. Достоинствами выполненного исследования является его научная новизна и практическая значимость.

**Научная новизна** исследования заключается в том, что автором работы проведено комплексное изучение капсул с холина альфосцератом, полиэтиленгликолем 400, глицерином по показателям внешний вид, прочность и проницаемость оболочки, распадаемость, время достижения равновесной влажности (время сушки), гигроскопичность, стабильность при хранении. Кроме того, было установлено, что равновесное содержание воды в составе наполнителя может составлять до 12% - 25 % от массы содержимого. Также установлено, что замещение в составе пластификаторов оболочки 50 % - 75 % глицерина на сорбитол повышает устойчивость МЖК к воздействию влаги гидрофильного наполнителя в процессе сушки и последующего хранения.

Автором диссертационной работы установлены закономерности миграции влаги из оболочки мягких желатиновых капсул в исследуемые гидрофильные наполнители и окружающую среду в зависимости от содержания и типа пластификаторов и пигментных красителей. Кроме того, Иванова Н.А. предлагает для прогнозирования параметров сушки использовать кинетическое уравнение первого порядка.



Автором работы в результате проведения эксперимента было установлено, что в активный период сушки капсул с холина альфосцератом наблюдается повышение влажности наполнителя вследствие миграции влаги из оболочки. В работе предлагается снижение исходного содержания воды в наполнителе с 25 % до 19 – 20 %, что способствует ускорению процесса сушки и снижает вероятность деформации капсул.

Также в диссертационной работе при разработке технологии капсулирования суспензии кальция гопантената в холина альфосцерате изучено влияние температуры, концентрации дисперсной фазы и вспомогательных веществ на реологические показатели наполнителя. Было установлено, что оптимальная степень измельчения кальция гопантената в коллоидной мельнице должна быть на уровне около 10 мкм, не более 40 мкм для отдельных частиц.

Ивановой Н.А. при разработке технологии капсулирования суспензии было показано, что введение полиэтиленгликоля 400 в состав наполнителя в количестве до 25 % от общей массы суспензии обеспечивает стабильность получаемых капсул в процессе производства и хранения.

Диссертационная работа Ивановой Н.А. выполнена на современном уровне с использованием современных методов исследования.

Выводы и основные положения, сформулированные в диссертации, логически вытекают из результатов эксперимента. Настоящую работу отличает рациональное обоснование эксперимента и тщательность постановки исследований. Все исследования представлены аналитично, а результаты экспериментальных исследований обработаны статистически. Поэтому достоверность полученных результатов сомнений не вызывает.

**Структура диссертационной работы.** Диссертационная работа изложена на 166 страницах машинописного текста, содержит 56 таблиц, 38 рисунков; включает введение, обзор литературы (глава 1), экспериментальную часть (главы 2-5), список цитируемой литературы, содержащий 134 библиографических источника, из которых 41 на иностранных языках, приложения. Работа имеет содержание, введение, пять глав, общие выводы, приложения и акты



внедрения, т.е. по своей структуре, внешнему оформлению отвечает формальным требованиям, предъявляемым к диссертационным исследованиям.

**Во введении** автором диссертационной работы обоснована актуальность темы, сформулированы цели и задачи исследования, охарактеризованы научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту.

**В первой главе «ОСОБЕННОСТИ ПРОИЗВОДСТВА МЯГКИХ ЖЕЛАТИНОВЫХ КАПСУЛ»** Ивановой Н.А. проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации. Рассмотрено состояние современного производства мягких желатиновых капсул, представлена характеристика компонентов, входящих в их состав, приведены факторы, влияющие на производство и стабильность капсул. Определен круг вопросов, которые необходимо решить для разработки технологии производства мягких желатиновых капсул с гидрофильными наполнителями ротационно-матричным методом. Автором работы было показано, что в РФ имеются необходимые производственные мощности для получения МЖК ротационно-матричным методом. Для развития производства МЖК необходимы научные исследования по разработке состава оболочки и наполнителя капсулы. Было установлено, что композиции с гидрофильными наполнителями являются наиболее сложными для капсулирования. В результате экспериментальной работы было установлено, что выбор в качестве растворителя для содержимого капсулы ПЭГ обусловлен его растворяющими свойствами, смешиваемостью с водой, инертностью по отношению к фармацевтическим субстанциям и компонентам оболочки МЖК. Автором отмечено, что частичная либо полная замена пластификаторов, входящих в состав желатиновой массы, расширяет возможности для капсулирования гидрофильных наполнителей МЖК. В работе было установлено, что к факторам, оказывающим влияние на свойства и стабильность МЖК, относятся: влажность окружающей среды, остаточная влажность оболочек капсул и наполнителя, вязкость наполнителя и механические свойства оболочки, гигроскопичность капсул, температурный режим



производства, сушки и хранения. Данные факторы необходимо учитывать при разработке технологии МЖК, так как они влияют на свойства и стабильность капсул.

Во второй главе «ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ» представлено описание объектов исследования, методов, материалов и оборудования, используемых в физико-химических и технологических экспериментах.

Третья глава «РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА МЯГКИХ ЖЕЛАТИНОВЫХ КАПСУЛ С ЖИДКИМИ ГИДРОФИЛЬНЫМИ НАПОЛНИТЕЛЯМИ РОТАЦИОННО - МАТРИЧНЫМ МЕТОДОМ» содержит результаты исследований по разработке технологии производства мягких желатиновых капсул с жидкими гидрофильными наполнителями: холина альфосцератом, полиэтиленгликолем 400, а также их растворами, содержащими в качестве вспомогательных веществ глицерин и воду очищенную. Ивановой Н.А. разработан оптимальный состав желатиновой массы, исследована динамика миграции воды и глицерина в процессе сушки и хранения капсул, оптимизации состава наполнителя капсул, содержащих субстанцию холина альфосцерата.

В ходе проведенных исследований автором диссертационной работы установлено влияние состава пластификаторов на процессы сушки и хранения капсул. Для МЖК с гидрофильными наполнителями определен оптимальный состав пластификаторов оболочки, состоящий из смеси глицерина (4,25 - 8,5 %) и сорбитола (8,5 - 12,75 %). Определены оптимальные составы желатиновой массы для получения МЖК с гидрофильными наполнителями: А) глицерин – 8,5%, желатин – 41,5%, сорбитол – 8,5%, вода, очищенная – 41,5%; Б) глицерин – 4,25%, желатин – 41,5%, сорбитол – 12,75%, вода, очищенная – 41,5%. Ивановой Н.А. установлен факт повышения влажности наполнителя в активный период сушки за счет изначально более влажной оболочки. С целью прогнозирования скорости процесса сушки предложено использовать кинетическое уравнение первого порядка. Определены значения скорости



сушки желатиновой оболочки, наполнителя и заполненной капсулы в активном и пассивном периодах сушки. Экспериментально установлена необходимость применения пигментных красителей для окрашивания оболочек МЖК с гидрофильными наполнителями, в качестве которых предлагается использовать титана диоксид и железа оксид в соотношении 1: 3 при суммарном содержании 0,2 %. Экспериментально установлено критическое повышение содержания воды в наполнителе капсул на основе холина альфосцерата в процессе сушки с 25,0 % до 30,52 %. Наполнитель мягких желатиновых капсул на основе холина альфосцерата оптимизирован по содержанию воды (до 20,0 %).

**Четвертая глава «РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА МЯГКИХ ЖЕЛАТИНОВЫХ КАПСУЛ С СУСПЕНЗИЯМИ НА ОСНОВЕ ГИДРОФИЛЬНЫХ НАПОЛНИТЕЛЕЙ»** посвящена разработке состава и технологии производства мягких желатиновых капсул с суспензиями на основе гидрофильных наполнителей, в том числе определению степени дисперсности частиц кальция гопантената в растворе холина альфосцерата, полиэтиленгликоля 400, глицерина и воды, изучению влияния температуры, концентрации дисперсной фазы и вспомогательных компонентов наполнителя на реологические параметры данной суспензии. Автором работы приведены данные стандартизации и исследования стабильности нового лекарственного средства ноотропного действия «Глиацефен 650 и 325 капсулы». Кроме того, представлены результаты разработки состава и технологии производства мягких желатиновых капсул с пелоидами.

**В пятой главе «ОПРЕДЕЛЕНИЕ МАТЕРИАЛЬНЫХ ЗАТРАТ НА ПРОИЗВОДСТВО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА «ГЛИАЦЕФЕН 650» И «ГЛИАЦЕФЕН 325»»** содержатся результаты определения материальных затрат на производство препарата «Глиацефен 650 и 325 капсулы». Ивановой Н.А. проведен расчет постоянных и переменных затрат, стоимость материалов и сырья, примерной отпускной цены одной упаковки, точки безубыточности и периода окупаемости производства препарата.



Диссертационная работа содержит большое число приложений, представленных документами, регламентирующими качество используемых в работе фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ, результаты изучения реологических параметров суспензии кальция гопантената в растворе холина альфосцерата, проекты ФСП, промышленные регламенты и основные документы, подтверждающие внедрение результатов диссертационной работы.

**Значение результатов для практики** заключается в том, что автором работы на основании экспериментальных данных, полученных в результате комплексных исследований, были разработаны стабильные при хранении капсулы с холина альфосцератом 400 мг, стабильные при хранении мягкие желатиновые капсулы с кальция гопантенатом 125 и 250 мг в холина альфосцерате 200 и 400 мг, стабильные при хранении капсулы с пелоидами 1,5 г. Ивановой Н.А. разработана технология получения и промышленный регламент производства мягких желатиновых капсул «Холина альфосцерат капсулы 400 мг» ПР 59271071-21-12, технология получения и промышленный регламент на производство мягких желатиновых капсул «Глиацефен» ПР 59271071-22-12. Разработаны проекты ФСП «Холина альфосцерат капсулы 400 мг», проект ФСП «Глиацефен 325 и 650 капсулы» (холина альфосцерата 200 мг, кальция гопантената 125 мг; холина альфосцерата 400 мг, кальция гопантената 250 мг). Имеются акты внедрения.

В целом выполненное исследование заслуживает положительной оценки. Соискатель четко сформулировал и убедительно раскрыл поставленные в работе задачи. Текст оформлен аккуратно и изложен логично, его отличает хороший стиль и удачное структурное изложение материала. Впечатляет качество оформления диссертационной работы.

Однако при общей положительной оценке диссертационной работы необходимо отметить:

- В обзоре литературы (стр.16-17) много внимания уделяется свойствам желатина. Это действительно так важно для производства?



- На стр.21 название вспомогательного вещества написано частью по-русски, частью по-английски, содержание красителя по-латыни, в чем смысл такого написания?

Кроме того, возникли вопросы:

1. Насколько ограничен выбор красителей для получения капсул с гидрофильным содержимым и представляется ли возможным расширение перечня красителей для введения в состав желатиновой массы при производстве мягких желатиновых капсул с гидрофильными наполнителями?
2. Список используемых Вами пластификаторов ограничен сорбитом, глицерином, водой. Какие еще фармацевтические субстанции могут быть пластификаторами оболочек желатиновых капсул с гидрофильными наполнителями?
3. Чем определяется длительность активной сушки и почему она составляет 2 часа? Есть ли смысл увеличить ее продолжительность или уменьшить?
4. Одним из интересных наблюдаемых Вами дефектов капсул является «роса». Расскажите, как она образуется и какой химический состав имеет?

Данные замечания не имеют принципиального характера и не снижают положительной оценки диссертационной работы.

### **Заключение**

Диссертационная работа **Ивановой Наталии Александровны** на тему «РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА МЯГКИХ ЖЕЛАТИНОВЫХ КАПСУЛ С ГИДРОФИЛЬНЫМИ НАПОЛНИТЕЛЯМИ РОТАЦИОННО - МАТРИЧНЫМ МЕТОДОМ» является законченной научной квалификационной работой, выполненной на высоком теоретическом и экспериментальном уровне, содержащей решение важной задачи – промышленной тех-



нологии получения мягких желатиновых капсул с гидрофильными наполнителями.

По актуальности научного направления и способам решения поставленных задач, объему и уровню исследований, новизне и практической значимости, достоверности полученных результатов, уровню апробации и опубликованию основных положений в печати диссертационная работа **Ивановой Наталии Александровны** «РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА МЯГКИХ ЖЕЛАТИНОВЫХ КАПСУЛ С ГИДРОФИЛЬНЫМИ НАПОЛНИТЕЛЯМИ РОТАЦИОННО - МАТРИЧНЫМ МЕТОДОМ» соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 - технология получения лекарств.

#### **Официальный оппонент**

доктор фармацевтических наук, профессор,  
зав. кафедрой фармации ГБОУ ВПО «Уральский  
государственный медицинский  
университет» Минздрава России



Александр Юрьевич Петров

23 декабря 2013 г.

Подпись д.фарм. наук, профессора Петрова А.Ю. заверяю

Начальник УК ГБОУ ВПО УГМУ



В.Д.Петренюк

Почтовый адрес ГБОУ ВПО УГМУ, 620019, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3

E-mail: [uniitmp@yandex.ru](mailto:uniitmp@yandex.ru)

Телефон: (343) 2148520