

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.2.063.01,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФГБОУ ВО «САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНЗДРАВА РОССИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК**

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 25.03.2025 г. № 5

О присуждении **Кот Anne Владимировне**, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата фармацевтических наук.

Диссертация «Исследование трансфера технологии твердых лекарственных форм на примере процесса нанесения покрытий на таблетки» по научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств принята к защите 25 декабря 2024 г., протокол № 53 диссертационным советом 21.2.063.01, созданным на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197022, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. муниципальный округ Аптекарский остров, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А) на основании приказа Минобрнауки России № 105/нк от 11.04.2012 г.

Соискатель Кот Анна Владимировна, 23 марта 1997 года рождения.

В 2019 году соискатель окончила с отличием федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, получив квалификацию бакалавра по направлению подготовки «Химическая технология».

В 2021 году окончила с отличием федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, получив квалификацию магистра по направлению подготовки «Химическая технология».

В 2024 году окончила очную аспирантуру федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

Работает в должностях преподавателя кафедры промышленной технологии лекарственных препаратов имени Ю.К. Сандера федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и старшего инженера-технолога технологического отдела акционерного общества «Вертекс».

Диссертация выполнена на кафедре технологии лекарственных форм федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель – доктор фармацевтических наук, профессор Флисюк Елена Владимировна, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ректорат, проректор по научной работе.

Официальные оппоненты:

1. Абрамович Римма Александровна – доктор фармацевтических наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное

учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», научно-производственный участок Медицинского научно-образовательного института, начальник.

2. Облучинская Екатерина Дмитриевна – кандидат фармацевтических наук, федеральное государственное бюджетное учреждение науки Мурманский морской биологический институт Российской академии наук, лаборатория зообентоса, ведущий научный сотрудник и руководитель научно-исследовательской группы биохимии и технологии (гидробионтов) водорослей и беспозвоночных

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Пермь) в своем положительном отзыве, подписанном Молоховой Еленой Игоревной, доктором фармацевтических наук, профессором, профессором кафедры промышленной технологии лекарств с курсом биотехнологии, указала, что диссертационная работа Кот Анны Владимировны на тему: «Исследование трансфера технологии твердых лекарственных форм на примере процесса нанесения покрытий на таблетки» является законченным научным исследованием, имеющим существенное значение для развития фармацевтической науки и практики. В диссертации решена актуальная научная задача, заключающаяся в исследовании причин возникновения и способов устранения дефектов внешнего вида таблеток при трансфере технологии на стадии нанесения пленочных покрытий. По актуальности и важности темы, объему и глубине исследования, теоретической и практической значимости, обоснованности и достоверности результатов и выводов диссертационная работа Кот Анны Владимировны соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции

Постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. № 650, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168, от 20.03.2021 г. № 426, от 11.09.2021 г. № 1539, от 26.09.2022 г. № 1690, от 26.01.2023 г. № 101, от 18.03.2023 г. № 415, от 26.10.2023 г. № 1786, от 25.01.2024 г. № 62, 16.10.2024 г. № 1382), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Кот Анна Владимировна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

Соискатель имеет 19 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 8 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 3 работы. Общий объем опубликованных работ составляет 2,8 печатных листа, авторский вклад – 90%. Опубликованные работы, в которых представлены теоретические и экспериментальные данные, полученные автором, отражают основное содержание диссертации.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных работах, в которых изложены основные научные результаты исследования.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Стрелкова, А. В. Масштабирование процесса нанесения пленочных покрытий на примере витаминно-минеральных комплексов: от идеи до валидации процесса / А. В. Стрелкова, Е. В. Флисюк // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2024. – Т. 13. № 3. – С. 85–92.

2. Шигарова Л. В. Актуальные вопросы трансфера технологии лекарственных средств / Л. В. Шигарова, Е. В. Флисюк, А. В. Стрелкова // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2023. – № 3 (41). – С. 36-42.

3. Стрелкова А. В. Проблемы нанесения пленочных покрытий при трансфере технологий / А. В. Стрелкова, Е. В. Флисюк // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2022. – Т. 11, № 4. – С. 150-159.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

1. От директора Алтайского инкубатора медицинской науки и инноваций, доцента кафедры фармакологии имени профессора В.М. Брюханова ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, кандидата фармацевтических наук Белокурова С.С. Отзыв положительный, замечаний и вопросов к диссертанту нет.

2. От заведующей лабораторией технологии лекарственных препаратов ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», доктора фармацевтических наук Блынской Е.В. Отзыв положительный, замечаний и вопросов к диссертанту нет.

3. От ведущего научного сотрудника научного отдела клинической фармакологии Института исследований и разработок ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, доктора фармацевтических наук, профессора Бунятян Н.Д. Отзыв положительный, замечаний и вопросов к диссертанту нет.

4. От заместителя директора по разработке и внедрению научно-образовательного института фармации имени К. М. Лакина ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, доктора фармацевтических наук, доцента Джавахян М.А. Отзыв положительный, замечаний и вопросов к диссертанту нет.

5. От директора центра экспертизы качества лекарственных средств ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, заместителя председателя Фармакопейного комитета ЕАЭС, доктора фармацевтических наук Ковалевой Е.Л. Отзыв положительный, но имеются замечания: 1) В тексте автореферата термин «облонги» приводится для указания формы таблеток. Этот термин не используется в официальных документах на лекарственный препарат (инструкция по медицинскому применению, нормативная документация на

лекарственный препарат, сертификаты анализа); 2) На стр. 14 указано, что существенные изменения технологии получения таблеток, как правило, влекут за собой необходимость регистрации/перерегистрации лекарственного препарата, что не соответствует процедурам, принятым как по № 61-ФЗ Федерального закона «Об обращении лекарственных средств», так и по процедурам ЕАЭС. Однако указанные замечания не являются принципиальными.

6. От директора исследовательского центра ООО «Центр фармацевтической аналитики», доктора фармацевтических наук Комарова Т.Н. Отзыв положительный, замечаний и вопросов к диссертанту нет.

7. От заведующего кафедрой фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктора фармацевтических наук, доцента Компанцева Д.В. Отзыв положительный, замечаний и вопросов к диссертанту нет.

8. От доцента кафедры фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» Минобрнауки России, доктора фармацевтических наук, доцента Полковниковой Ю.А. Отзыв положительный, замечаний и вопросов к диссертанту нет.

9. От доцента кафедры фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Минздрава России, кандидата фармацевтических наук, доцента Романтеевой Ю.В. Отзыв положительный, замечаний и вопросов к диссертанту нет.

10. От заведующей кафедрой фармации ФГБОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Минобрнауки России, доктора фармацевтических наук, профессора Шакировой Д.Х. Отзыв положительный, замечаний и вопросов к диссертанту нет.

11. От профессора отделения биотехнологий Обнинского института атомной энергетики – филиала ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» Минобрнауки России, доктора фармацевтических наук, профессора Эпштейн Н.Б. Отзыв положительный, замечаний и вопросов к диссертанту нет.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их соответствием критериям, предъявляемым пунктами 22 и 24 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. № 650, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168, от 20.03.2021 г. № 426, от 11.09.2021 г. № 1539, от 26.09.2022 г. № 1690, от 26.01.2023 г. № 101, от 18.03.2023 г. № 415, от 26.10.2023 г. № 1786, от 25.01.2024 г. № 62, 16.10.2024 г. № 1382), а также их широкой известностью в области технологии лекарственных форм, в том числе применения концепции QbD, значительным числом опубликованных научных и учебно-методических работ, соответствующих тематике диссертационного исследования соискателя, что позволяет им квалифицированно определить научную и практическую ценность диссертации Кот Анны Владимировны.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

– *разработана* классификация дефектов внешнего вида таблеток, покрытых пленочной оболочкой, по степени влияния на фармакологическое действие, причине возникновения и тяжести последствия;

– *предложен* оригинальный риск-ориентированный подход к разработке режимов нанесения плёночной оболочки на таблетки ядра с учетом физико-химических и технологических свойств таблеток-ядер, позволяющий оптимизировать подбор технологических режимов нанесения оболочки на таблетки;

– *доказана* перспективность применения дерева принятия решений при разработке режимов нанесения покрытия для сокращения количества трансферных серий и минимизации экономических издержек;

– *введены* понятия «очевидные» и «неочевидные» факторы, оказывающие существенное влияние на качество покрытия таблеток, которые необходимо учитывать при подготовке к трансферу технологий для сокращения количества трансферных серий и минимизации экономических издержек.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

– *доказана* принципиальная возможность разработки режимов нанесения пленочной оболочки, при которых количество дефектов внешнего вида сведено к минимуму;

– *применительно к проблематике диссертации результативно использован* комплекс современных физико-химических, технологических, биофармацевтических и аналитических методов исследования, инструменты концепции «Quality-by-Design (QbD), в том числе метод анализа рисков FMEA (Failure Mode and Effects Analysis – анализ видов и последствий отказов) и диаграмма Исикавы для оценки качественного пленочного покрытия;

– *изложены* и защищены этапы трансфера технологии твердых лекарственных форм на стадии нанесения пленочной оболочки на таблетки;

– *раскрыто* влияние физико-химических и технологических свойств таблеток ядер, а также влияние изменения режимов нанесения пленочной оболочки на тенденцию образования дефектов внешнего вида на таблетках, покрытых оболочкой;

– *изучены* закономерности влияния основных технологических факторов (количество и температура входящего воздуха, расход пленкообразующего материала, давление воздуха на распыл, на формирование факела, расстояние от форсунок до слоя таблеток, скорость

вращения барабана, разрежение) на количество дефектов внешнего вида таблеток, покрытых пленочной оболочкой;

– *проведена модернизация* подходов к трансферу технологий на стадии нанесения покрытий на таблетки, состоящая из комплекса обязательных мероприятий, необходимых для оценки на стадии подготовки к трансферу технологий, оценке внешнего вида таблеток по показателю «Описание», а также определению температуры выходящего воздуха, как основному параметру при рутинном контроле протекания процесса нанесения оболочки.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

– *разработан и внедрен* алгоритм проведения переноса технологии, использующийся при трансфере процесса нанесения пленочных покрытий в технологическом отделе на предприятии АО «Вертекс» (акт о внедрении от 01.04.2024 г.). Отдельные результаты диссертационного исследования, а именно «Влияние дефектов внешнего вида таблеток покрытых пленочной оболочкой на терапевтическую эффективность лекарственного препарата» внедрены в учебный процесс дисциплины «Технология готовых лекарственных средств» по направлению подготовки 18.03.01 Химическая технология кафедры промышленной технологии лекарственных препаратов ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России (акт внедрения от 21.09.2024 г.). Разработанный риск-ориентированный подход к подбору режимов покрытия таблеток используется в научно-исследовательской деятельности кафедры промышленной технологии лекарственных препаратов ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России в рамках разработки новых лекарственных препаратов с учетом концепции QbD (акт внедрения от 21.09.2024);

– *определено* влияние нарушения целостности оболочки на скорость высвобождения активных фармацевтических субстанций для таблеток, покрытых защитной пленочной оболочкой;

– *создана база наиболее вероятных причин образования дефектов внешнего вида таблеток, покрытых плёночной оболочкой, и способы их устранения;*

– *представлен алгоритм риск-ориентированного подхода, представляющий комплекс последовательных действий при разработке режимов нанесения пленочной оболочки с учетом имеющегося опыта, вероятного образования дефекта внешнего вида, разработкой превентивных мер по его минимизации для получения бездефектных режимов нанесения оболочки на таблетки.*

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

– *для экспериментальных работ показана воспроизводимость результатов исследования; обоснованность основных научных положений, выводов и практических рекомендаций научного исследования подтверждается достаточным объемом выполненного эксперимента, а также современными методами статистической обработки экспериментальных данных; применено современное оборудование, прошедшее аттестацию, квалификацию, средства измерения поверенные и квалифицированные;*

– *теория исследований построена на систематизации экспериментальных данных и международного опыта в области проведения физико-химических, технологических и биофармацевтических исследований технологии и контроле качества лекарственных препаратов, согласуется с опубликованными результатами по теме диссертации и не противоречит результатам, полученным в ходе выполнения исследования;*

– *идея базируется на обобщении мирового опыта в области трансфера технологий твердых лекарственных форм, применении современных аналитических методик;*

– *использовано сравнение полученных результатов с данными научной литературы, проведен анализ существующих зарубежных подходов к трансферу технологий;*

– *установлена эквивалентность профилей высвобождения субстанций из таблеток, покрытых защитной пленочной оболочкой и таблеток ядер, соответствие авторских данных и данных в мировой фармацевтической практике;*

– *использованы современные методологические подходы сбора и анализа исходной информации, базирующиеся на поиске информации, опубликованной в научной литературе, российских и международных базах данных, полученные результаты воспроизводимы и статистически обработаны, показана их воспроизводимость.*

Личный вклад соискателя состоит в постановке цели и задач диссертационного исследования, планировании и проведении всех этапов экспериментальных работ, сборе и статистической обработке данных, анализе и интерпретации полученных результатов, подготовке публикаций по теме исследования, написании и оформлении диссертационной работы и автореферата.

В ходе защиты диссертации были высказаны критические замечания, связанные с применением общепринятой аббревиатуры «ПОС», как «Псевдооживленный слой» в качестве обозначения пленкообразующей суспензии. Также были заданы вопросы, связанные с физико-химическими и технологическими свойствами, которые должны быть изучены до начала трансфера технологии, а также какие свойства можно изучить в процессе трансфера технологии.

Соискатель Кот Анна Владимировна согласилась с высказанными замечаниями, ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы и привела собственную аргументацию, указав на то, что в диссертационном исследовании не использовались аппараты псевдооживленного слоя, поэтому аббревиатура «ПОС» не может быть воспринята неправильно. База знаний, собранная до начала трансфера, позволит сократить количество экспериментов и снизить экономические затраты на проведение трансфера. До начала трансфера технологий желательно изучить заранее механические

свойства таблеток-ядер (прочность на разлом, прочность на истираемости, высоту таблеток-ядер и т.д.), определить термолабильность и гигроскопичность таблеток-ядер. Если по каким-то причинам знания о таблетках-ядрах отсутствуют, то их можно получать в процессе трансфера на основании экспериментов, периодического отбора проб таблеток во время процесса нанесения оболочки.

На заседании 25 марта 2025 г. диссертационный совет за успешное решение научной задачи, имеющей существенное значение для развития отечественной фармацевтической отрасли и заключающейся в разработке подходов к трансферу технологии твердых лекарственных форм на примере нанесения оболочки на таблетки, принял решение присудить Кот Анне Владимировне ученую степень кандидата фармацевтических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 6 докторов наук по научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств (фармацевтические науки), участвовавших в заседании, из 20 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 19, против – нет.

Председатель

диссертационного совета 21.2.063.01,

доктор фарм. наук, профессор

 Наркевич Игорь Анатольевич

Ученый секретарь

диссертационного совета 21.2.063.01,

кандидат фарм. наук, доцент

25.03.2025 г.

 Орлов Александр Сергеевич

