

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**Федеральное государственное бюджетное обра-  
зовательное учреждение высшего образования  
«Пермская государственная  
фармацевтическая академия»  
Министерства Здравоохранения  
Российской Федерации**

(ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России)  
Юридический адрес: ул. Екатерининская, 01  
г. Пермь, Российская Федерация, 614990  
Почтовый адрес: ул. Полевая, д.2, г. Пермь, Рос-  
сийская Федерация, 614990  
Тел/факс (342) 233-55-01; 236-90-50;  
E-mail: perm@pfa.ru http://www.pfa.ru  
ИНН 5902291011; КПП 590201001

*04.03.2025 / 053/233*

**«УТВЕРЖДАЮ»**

Ректор ФГБОУ ВО «Пермская государ-  
ственная фармацевтическая академия»  
Минздрава России,  
доктор фармацевтических наук, доцент

В.Г. Лужанин

« 4 » марта 2025 г.



## **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

о научно-практической значимости диссертационной работы

**Кот Анны Владимировны**

**«Исследование трансфера технологии твердых лекарственных форм на  
примере процесса нанесения покрытий на таблетки»,**

представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств (фармацевтические науки)

### **Актуальность темы исследований**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой одна из наиболее распространенных лекарственных форм в настоящее время. В процессе трансфера технологии на стадии нанесения пленочной оболочки нередко возникают трудности связанные с режимами нанесения пленочной оболочки для достижения качественного, бездефектного покрытия. Так как номенклатура лекарственных препаратов в виде таблеток, покрытых оболочкой, ежегодно увеличивается, исследование закономерностей возникновения дефектов внешнего вида от параметров ведения технологического процесса является актуальным.

### **Цель исследований**

Изучение трансфера технологии твердых лекарственных форм на примере процесса нанесения покрытий на таблетки с учетом современной концепции оценки рисков QbD.

Задачи, сформулированные соискателем, полностью соответствуют поставленной цели

### **Научная новизна исследования**

1. Исследованы и определены факторы технологического процесса влияющие на причины возникновения дефектов внешнего вида таблеток, покрытых оболочкой, на стадии трансфера.

2. Предложен риск-ориентированный подход, лежащий в концепции QbD, позволяющий проанализировать имеющийся опыт и сократить количество экспериментов для получения качественных таблеток покрытых пленочной оболочкой.

3. Разработана диаграмма Исикавы, включающая все риски, влияющие на получение качественного покрытия и проведен анализ режимов и последствий отказов (FMEA) на основании выявленных рисков для разработки качественного покрытия.

4. Впервые разработано Дерево принятия решений на основе исследованных закономерностей возникновения дефектов внешнего вида на таблетках, покрытых оболочкой, в зависимости от изменения параметров в режимах нанесения оболочки.

5. Определено влияние критических дефектов покрытия на высвобождение действующих веществ из таблеток различных фармацевтических субстанций по тесту «Растворение».

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств, а именно пунктам:

2. Проектирование и разработка технологий получения фармацевтических субстанций и лекарственных форм, утилизация производственных отходов с учетом экологической направленности. Стандартизация и валидация процессов и методик, продуктов и материалов. Оптимизация организационных и технологических процессов при разработке и получении лекарственных средств.

4. Организация фармацевтической разработки. Трансфер (перенос) фармацевтических технологий и аналитических методик из научных лабораторий в промышленное производство.

7. Разработка и совершенствование научных, методологических и практических принципов систем качества. Управление рисками лекарственных средств, аудиты систем качества.

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

Теоретическая значимость диссертационного исследования Кот А.В, заключается в научном обосновании разработки эффективной технологии нанесения покрытий без дефектов внешнего вида, обеспечивающей работу в аппаратах барабанного типа в оптимальных режимах при трансфере.

Соискателем разработан риск-ориентированный подход при трансфере технологии на стадии нанесения пленочного покрытия на таблетки-ядра, позволяющий определить причины возникновения дефектов внешнего вида применимый к процессу нанесения пленочной оболочки в аппаратах барабанного типа различных конструкций.

Практическая значимость результатов исследования заключается в использовании установленных алгоритмов и закономерностей при разработке режимов нанесения пленочных оболочек на таблетки на предприятиях-производителях готовых лекарственных средств. Установленные зависимости универсальны и могут использоваться при разработке режимов нанесения оболочек в аппаратах барабанного типа периодического действия таблеток любой геометрической формы.

Разработанный алгоритм проведения переноса технологии используются при трансфере процесса нанесения пленочных покрытий на АО «Вертекс» (акт о внедрении от 01.04.2024 г. АО «ВЕРТЕКС»).

Материалы по исследованию трансфера технологии твердых лекарственных форм на примере процесса нанесения покрытий на таблетки используются 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), в учебном процессе 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.).

## **Личный вклад автора**

Автором лично проведены основные этапы диссертационного исследования, включающие поиск, систематизацию, и обобщение литературных данных, планирование и осуществление экспериментальных работ, анализ и обработку полученных результатов. Основные публикации подготовлены соискателем в результате совместной работы с соавторами. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации Кот Анны Владимировны, логично вытекают из результатов экспериментов.

## **Степень обоснованности научных положений, выводов, и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Обоснованность и достоверность результатов исследования определяется воспроизводимостью данных, применением аттестованного технологического и аналитического оборудования, поверенных средств измерений.

Диссертация выполнена на высоком научном уровне, каждая глава заканчивается выводами, приведенные в тексте диссертации таблицы и рисунки информативны и статистически достоверны. Основные научные положения диссертации доложены и обсуждены на Международных и всероссийских научно-практических конференциях.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций, среди которых 2 статьи в издании, включенном в международную базу данных Scopus.

### **Общая характеристика диссертационной работы**

Диссертация состоит из введения, 6 взаимосвязанных глав, заключения, списка литературы, приложены акты внедрения. Работа изложена на 207 страницах машинописного текста, содержит 156 рисунков, 25 таблиц. Список литературы включает 135 источников, из них 84 на иностранном языке.

Во введении обоснована актуальность темы исследования, сформулированы цель и задачи, показана научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования, приведены положения, выносимые на защиту.

В первой главе приведен литературный обзор трансфера технологии, как наиболее ответственного этапа внедрения, присутствующего в жизненном цикле любого лекарственного препарата. Кратко приведена технология таблеток, покрытых пленочной оболочкой, представлен обзор видов оболочек и компонентов, входящих в составы смеси для приготовления пленочной оболочки, рассмотрены существующие математические модели процесса нанесения оболочки и аппаратура для нанесения пленочных покрытий.

Во второй главе приводится подробно описание объектов исследований (таблеток-ядер, пленочных композиций), используемого оборудования, методов исследования и методик оценки качества таблеток.

В третьей главе рассмотрены факторы, влияющие на качество нанесения покрытия на таблетки ядра. Установлены «очевидные» факторы, связанные с параметрами ведения процесса и «не очевидные» факторы, обусловленные конструктивными особенностями основного и вспомогательного оборудования и влияющие на процесс нанесения оболочек.

В четвертой главе диссертации классифицированы дефекты внешнего вида таблеток возникающие на стадии нанесения оболочки на таблетки. Приведены причины образования каждого вида дефекта, способы его устранения и влияние на кинетику растворения. Установлено, что большинство дефектов относятся к эстетическим и не вносят значительный вклад в растворение таблеток, покрытых защитными оболочками.

В пятой главе автор приводит схему риск-ориентированного подхода к разработке технологических режимов нанесения пленочной оболочки. Диссертантом разработано дерево-принятия решений, включающее стадии возникновения дефектов внешнего вида, физико-химические свойства таблеток-ядер и оценку качества таблеток-ядер в зависимости от результатов испытания по показателю «Описание».

В шестой главе представлен подход к трансферу технологий на основании особенностей процесса нанесения пленочной оболочки на таблетки ядра.

Диссертация завершается заключением, в котором отражены основные результаты исследования, соответствующие цели работы и поставленным задачам.

Автореферат отражает содержание диссертации.

#### **Достоинства и недостатки по содержанию, оформлению, общая оценка диссертации**

Материал диссертационного исследования Кот А.В. изложен логично выводы по главам и общие выводы полностью соответствуют проведенным исследованиям. Однако, несмотря на то, что диссертация Кот Анны Владимировны оценивается положительно, при ее рассмотрении возникли следующие вопросы и замечания:

1. Наблюдалась ли зависимость между составом пленкообразующей композиции и частотой образования дефектов на таблетках?
2. В тексте диссертации для одного и того же полимера используются разные сокращения: например, поливиниловый спирт сокращается как ПВС (стр. 23), так и PVaL (стр. 24), этилцеллюлоза как ЭЦ (стр. 23) и ЕС (стр. 25). Правильным было бы одинаковое сокращение по всему тексту.
3. На стр. 66 необходимо уточнить обороты барабана ВГК-150. Вместо 118 об/мин может быть имелось ввиду 11 и 18 об/мин?
4. Следует отметить, что качество таблеток, покрытых пленочными оболочками, проверяется на выпускающем контроле по показателям «описание» и «растворение» (а не сравнительный тест растворения). При этом возникает вопрос: с чем связано неклассическое высвобождение

метформина из таблетки: на рисунках видно 2 плато: одно на отрезке 15-30 мин, и второе на отрезке 45-60 мин.?

5. Ряд замечаний вызывает таблица по анализу рисков:

5.1. Следует убрать из оценки рисков отсутствие персонала, воздуха и воды, так как без данных ресурсов процесс нанесения невозможен.

5.2. Пункт «Неверно подобрана сухая смесь для приготовления оболочки» (стр. 72) относится к рискам фармацевтической разработки, и данный риск не корректируется написанием технологической инструкцией

Указанные вопросы и замечания и вопросы носят рекомендательный характер и не уменьшают научную значимость диссертационного исследования.

### **Рекомендации по использованию результатов для науки и практики**

Результаты диссертационного исследования Кот А.В. имеют практическое значение для фармацевтической промышленности в области проведения переноса технологии на стадии нанесения пленочной оболочки на разных стадиях жизненного цикла лекарственных препаратов. Материалы исследования могут быть использованы в деятельности фармацевтических предприятий, научно-исследовательских лабораторий R&D при разработке режимов нанесения покрытия на таблетки-ядра.

Теоретические положения и экспериментальные подходы, сформулированные в исследовании целесообразно использовать в учебном процессе ВУЗов фармацевтического профиля.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:**

Учитывая все вышеизложенное, можно сделать заключение, 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 Кот А.В. 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.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании кафедры промышленной технологии лекарств с курсом биотехнологии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России (протокол № 10 от 4 марта 2025 г.).

Профессор кафедры промышленной  
технологии лекарств с курсом биотехнологии  
ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России,  
доктор фармацевтических наук  
(14.04.01 – технология получения лекарств),  
профессор

 - Молохова Елена Игоревна

4 марта 2025 года

Почтовый адрес: 614990, Российская Федерация, Пермский край, г. Пермь,  
ул. Полевая, д.2.

Телефон: +7(342)233-55-01

e-mail: perm@pfa.ru

Подпись Молоховой Е.И. заверяю:

Ректор

В.Г.Лужанин

