

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора фармацевтических наук, доцента Абрамович Риммы Александровны
на диссертационную работу **Кот Анны Владимировны**

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

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

Актуальность темы исследований

Нанесение пленочной оболочки на таблетки сложный технологический процесс. Во время нанесения оболочки на таблетке формируется защитная оболочка определенной толщины, способная решать технологические или маркетинговые задачи. В связи с этим подбор технологических режимов нанесения оболочки является критически важной задачей на стадии разработки и трансфера технологии лекарственного препарата.

По результатам маркетинговых исследований таблетки, покрытые пленочной оболочкой являются одной из наиболее распространённых лекарственных форм в настоящее время. В связи с этим разработка режимов нанесения пленочной оболочки является актуальной задачей.

Трансфер технологии имеет особое значение при разработке таблеток с пленочной оболочкой. В соответствии с современной концепцией оценки рисков «Качество через разработку» (Quality-by-Design, QbD), ключевым фактором является создание оптимальной технологии для получения качественного продукта.

В связи с этим изучение трансфера технологии твердых лекарственных форм, в частности процесса нанесения покрытий на таблетки с применением системного анализа, является актуальной задачей.

Цель исследований

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

Для достижения поставленной цели соискателем были сформулированы следующие задачи:

1. Проанализировать существующие подходы к трансферу технологии нанесения пленочных оболочек на таблетки.
2. Разработать диаграмму Исикавы и провести анализ видов и последствий отказов (FMEA) для получения качественного покрытия на таблетках.
3. Классифицировать дефекты внешнего вида таблеток, покрытых оболочкой.
4. Провести экспериментальное исследование процесса нанесения оболочки с целью определения оптимальных технологических режимов, обеспечивающих качественное покрытие таблеток.
5. Изучить причины возникновения дефектов внешнего вида на таблетках, покрытых пленочной оболочкой и разработать мероприятия по минимизации возникновения дефектов внешнего вида на таблетках, покрытых оболочкой.
6. Исследовать влияние дефектов внешнего вида покрытия на профиль растворения таблеток.
7. Разработать Дерево принятия решений при проведении трансфера технологии для получения качественного покрытия с учетом причин возникновения дефектов внешнего вида на таблетках, покрытых оболочкой.
8. Определить мероприятия, необходимые при планировании и проведении трансфера технологии на стадии нанесения оболочки на таблетки для обеспечения качества таблеток.

Научная новизна исследования

Впервые установлены факторы технологического процесса оказывающие значительное влияние на причины возникновения дефектов внешнего вида таблеток, покрытых оболочкой.

Предложен риск-ориентированный подход, лежащий в концепции QbD, который позволяет сократить количество экспериментов для получения качественных таблеток покрытых пленочной оболочкой на основании анализа накопленного опыта о препарате.

Определено влияние дефектов покрытия на высвобождение активной фармацевтической субстанции из таблеток различных МНН по тесту «Растворение».

Разработана диаграмма Исикавы, демонстрирующая факторы, оказывающие влияние на получение качественного покрытия. На основании выявленных рисков для разработки качественного покрытия проведен анализ режимов и последствий отказов (FMEA).

Разработано Дерево принятия решений включающее алгоритм разработки бездефектного режима нанесения пленочной оболочки на таблетки.

Выявленные зависимости универсальны для таблеток различной природы, геометрической формы и могут использоваться при разработке режимов нанесения оболочек в аппаратах барабанного типа периодического действия.

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

Установлена возможность разработки бездефектной технологии нанесения пленочной оболочки в аппаратах барабанного типа при трансфере технологии.

Разработан подход ориентированный на управлении рисками в концепции QbD, на стадии нанесения пленочного покрытия, применение которого позволяет повысить надежность, качество и безопасность процесса.

Проведенные исследования имеют практическое значение для фармацевтической промышленности, позволяя оптимизировать процесс разработки режимов нанесения пленочных оболочек на таблетки с различными геометрическими параметрами.

Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс, научно-исследовательскую деятельность кафедры промышленной технологии лекарственных препаратов ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России (акты внедрения от 21.09.2024), а также в практическую деятельность на АО «Вертекс» (акт о внедрении от 01.04.2024 г.).

Рекомендации по использованию результатов для науки и практики.

Результаты исследования соискателя представляют практический интерес для фармацевтической отрасли при трансфере технологии на стадии нанесения пленочной оболочки.

Полученные закономерности являются универсальными и могут использоваться при проведении разработки режимов нанесения покрытия на таблетки-ядра в лабораторном и промышленном масштабах.

Личный вклад автора.

Все этапы диссертационного исследования по планированию и проведению экспериментов, сбору, обработке данных, анализу полученных результатов, оформлению работы проведены автором лично. Соискателем внесен решающий вклад в формулирование и интерпретацию основных научных результатов. Степень личного участия автора в выполнении совместных работ составила не менее 90%

Степень обоснованности научных положений, выводов, и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Диссертационное исследование выполнено на высоком научном уровне. Достоверность результатов и обоснованность научных положений определяется воспроизводимостью и статистической обработкой полученных данных. Экспериментальные работы были проведены на современном технологическом и аналитическом оборудовании, прошедшем аттестацию, с использованием средств измерений.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, среди которых 2 статьи в издании, включенном в международную наукометрическую 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.

Введение описывает актуальность темы исследования, цель и задачи, научную новизну, теоретическую и практическую значимость исследования, методологию исследования, степень достоверности и апробацию полученных результатов, личный вклад автора, соответствие диссертации паспорту научной специальности, основные положения, выносимые на защиту.

Глава 1. Литературный обзор подробно рассматривает трансфер технологии, как стадию жизненного цикла лекарственных препаратов, в главе приведены основные аспекты процесса нанесения пленочного покрытия: технология, виды оболочек, назначение и функционал оболочек, описание составов композиций для приготовления пленочной оболочки, рассмотрены математические модели, описывающие процесс нанесения оболочки, подробно рассмотрены аппараты, используемые для нанесения покрытий на таблетки.

Глава 2. Материалы и методы содержит описание объектов исследований – таблетки-ядра тиоктовой кислоты, метформина, лозартана и силденафила различных дозировок и геометрических форм, составов сухих

смесей для приготовления пленочной оболочки, конструкция, особенности и принципы работы коатеров использовавшихся в исследовании, подробно приведены методы исследования, методики оценки качества таблеток покрытых пленочной оболочкой.

Глава 3. Факторы, влияющие на качество нанесения покрытия на таблетки излагает результаты применения инструментов QbD при теоретическом изучении процесса нанесения пленочной оболочки на таблетки ядра для получения качественного покрытия. Соискателем выявлены 6 основных факторов, влияющих на процесс. Предложены мероприятия по снижению рисков или сокращению вероятности возникновения рисков. Установлено, что влияющие на процесс факторы можно разделить на две группы «очевидные» – связанные непосредственно с параметрами ведения процесса и «не очевидные» – связанные с конструктивными особенностями оборудования и форматными частями.

Глава 4. Дефекты оболочки, возникающие при нанесении покрытия на таблетки приводит классификацию дефектов внешнего вида таблеток по стадии возникновения. Соискателем установлено, что в зависимости от типа дефекты могут возникать на стадии таблетирования, усугубляться на стадии нанесения оболочки или возникать на стадии нанесения оболочки. Исследовано влияние очевидных факторов, выявленных в главе 3 на образование дефектов внешнего вида. Изучены причины возникновения дефектов внешнего вида на таблетках, покрытых пленочной оболочкой. Установлена степень влияния каждого вида дефекта на фармацевтические свойства препарата на основании теста сравнительной кинетики растворения.

Глава 5. Разработка технологических режимов нанесения пленочной оболочки для устранения дефектов внешнего вида обобщает результаты исследования причин возникновения и способов устранения дефектов внешнего вида. Представлена упрощенная схема риск-ориентированного подхода разработки технологических режимов нанесения пленочного покрытия, позволяющая сократить количество экспериментов за счет рационального подбора режимов нанесения покрытий. Разработано

дерево принятий решений, учитывающее все технологические параметры влияющие на процесс нанесения пленочного покрытия, и позволяющее внести изменения в технологический процесс при обнаружении каких-либо дефектов внешнего вида с учетом особенностей препарата.

Глава 6. Трансфер технологий на стадии нанесения пленочных покрытий выделяет стадии трансфера технологии и рассматривает основные элементы каждого этапа. Установлено, что важнейшим этапом является подготовительная стадия, учитывающая все мероприятия по организации производства: проектирование и закупку оборудования, первоначальную разработку режимов процесса нанесения оболочки, разработку контрольных точек, мероприятий по подготовке персонала и разработке регламентирующей и регистрирующей документации.

Диссертационная работа завершается заключением, в котором отражены основные результаты исследования, соответствующие поставленным задачам и подтверждающие достижение цели.

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертационной работы и содержит значительное количество наглядного иллюстрированного материала.

Достоинства и недостатки по содержанию, оформлению, общая оценка диссертации

Оценивая диссертационную работу Кот Анны Владимировны, следует отметить целостность проведенных исследований, последовательность и логичность изложения материала. Положительно характеризуя результаты диссертационного исследования в целом, хотелось бы отметить следующие замечания и высказать некоторые вопросы:

1. В главе 4 диссертации представлена классификация дефектов внешнего вида. По степени влияния выделены критические, существенные и незначительные дефекты. Какое количество незначительных дефектов внешнего вида допускается в серии?

2. В диссертации исследованы таблетки-ядра четырех МНН. Выявлена ли зависимость частоты образования дефектов внешнего вида на таблетках от МНН или изменения дозировки в препаратах с одинаковым МНН?

3. В Главе 5 предложено дерево принятия решений для разработки режима нанесения оболочки. Как подбирать параметры режима если одновременно обнаружено 2 или более вида дефекта внешнего вида?

4. Внедренные результаты Вашей научно-исследовательской работы на АО «Вертекс» во сколько раз сократили количество опытных серий при масштабировании?

5. В тексте диссертации встречаются повторы, отдельные опечатки.

Указанные вопросы и замечания являются дискуссионными, не носят принципиального характера и не влияют на положительную оценку работы.

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 важная научная задача по установлению причин возникновения и способов устранения дефектов внешнего вида таблеток на стадии нанесения пленочных покрытий при трансфере технологии.

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 (фармацевтические науки).

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОППОНЕНТ

Начальник научно-производственного участка
Медицинского научно-образовательного института
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Московский государственный университет
имени М. В. Ломоносова»,
доктор фармацевтический наук
(14.04.01 – технология получения лекарств),
доцент



Абрамович Р.А.

«25» 02 2025г

Почтовый адрес: 119991, Российская Федерация, г. Москва, Ломоносовский проспект, д.27, к.10
Телефон: +7(916)694-50-49
e-mail: abramovichra@my.msu.ru

Подпись Абрамович Риммы Александровны заверяю:


Яна Артуровна Орлова

Ученый секретарь Ученого совета Медицинского научно-образовательного института федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», доктор медицинских наук, профессор,

«25» 02 2025г