

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

кандидата фармацевтических наук Облучинской Екатерины Дмитриевны
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

Одной из целей современных научных исследований в области промышленной фармации является разработка и внедрение новых технологий получения лекарственных средств, а также создание компетенций для реагирования на возможную дефектуру. Отдельного внимания заслуживает вопрос повышения качества лекарственных препаратов при трансфере технологий как в целом, так и их важнейших этапов.

Существенную долю готовых лекарственных средств (ГЛС) на фармацевтическом рынке составляют таблетки, покрытые оболочкой. Покрытие таблеток оболочками многозадачно и преследует цель защитить таблетки от экстремальных воздействий (ударов, истирания, др.) и факторов внешней среды (света, влаги, кислорода воздуха), также нанесение покрытий на таблетки защищает пациента от неприятных ощущений при использовании лекарственных средств (горький вкус, удобство проглатывания). Правильно подобранный состав плёночного покрытия для таблеток является важной составляющей качества лекарственной формы, её стабильности, безопасности и привлекательности для пациентов. Пленочная оболочка позволяет придать таблеткам пролонгированные свойства.

Нанесение пленочного покрытия является одной из заключительных стадий технологического процесса при производстве ГЛС. Дефекты внешнего вида таблеток, образовавшиеся на данной стадии, не подлежат дальнейшей корректировке, что вызывает необходимость в создании новых алгоритмов, в том числе и с учетом современной концепции оценки рисков QbD.

Ключевым вектором жизненного цикла любого лекарственного средства является трансфер технологии. Перенос технологии применяется на всех стадиях разработки ГЛС, а также при изменении объемов или массы загрузки, конструкции и типа оборудования и производственной площадки. При трансфере технологии нанесения пленочной оболочки нередко возникают трудности, связанные с получением качественного покрытия, в связи с чем необходимо заново подбирать технологические режимы для достижения заданных показателей качества.

Существующие исследования в области нанесения покрытий, как отечественные, так и зарубежные, в основном сосредоточены на узких технологических задачах и затрагивают лишь отдельные аспекты проблемы. Таким образом, исследование трансфера технологии твердых лекарственных форм на примере процесса нанесения покрытий на таблетки с использованием 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.

Задачи полностью соответствуют поставленной цели, сформулированной соискателем.

Научная новизна исследования состоит в выявлении факторов технологического процесса, влияющие на возникновение дефектов внешнего вида на таблетках покрытых оболочкой. Автором разработан риск-ориентированный подход, основанный на концепции QbD, который существенно сокращает количество экспериментов для получения качественного покрытия на таблетках. Определено влияние критических дефектов покрытия на степень высвобождения активных фармацевтических ингредиентов из таблеток различных составов по тесту «Растворение». Разработана диаграмма Исикавы, которая включает все риски, оказывающие влияние на качество покрытия, и проведен анализ режимов и последствий отказов (FMEA) на основе выявленных рисков для разработки качественного покрытия. Впервые разработано Дерево принятия решений, основанное на исследованных закономерностях возникновения дефектов внешнего вида таблеток, покрытых оболочкой, в зависимости от изменения параметров режимов нанесения покрытия. Установленные зависимости являются универсальными и могут быть использованы при разработке режимов нанесения оболочек на таблетки любой геометрической формы в коатерах.

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

Теоретически обоснована возможность и показана эффективность разработки технологии нанесения покрытий, которая обеспечивает оптимальную работу аппаратов барабанного типа при переносе технологии.

Разработанный автором риск-ориентированный подход позволяет осуществлять трансфер технологии нанесения высококачественного пленочного покрытия на таблетки-ядра, сократить количество экспериментов и установить контрольные точки процесса.

Результаты данного исследования могут быть использованы для создания режимов нанесения пленочных оболочек на таблетки с разнообразными геометрическими параметрами на предприятиях фармацевтической отрасли.

Материалы диссертационной работы используются в научно-исследовательской деятельности, учебном процессе кафедры промышленной технологии лекарственных препаратов ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России в рамках разработки новых лекарственных препаратов с учетом концепции QbD (акты внедрения от 21.09.2024), а также в деятельности технологического отдела на промышленном предприятии АО «Вертекс» (акт о внедрении от 01.04.2024 г.).

Рекомендации по использованию результатов для науки и практики

Результаты исследования соискателя Кот А.В. представляют практический интерес для предприятий фармацевтической промышленности в области трансфера технологии от RnD (Research and Development) подразделения научно-исследовательского или опытно-конструкторского направления до внедрения на производстве.

Установленные в диссертации причины возникновения дефектуры внешнего вида и способы их устранения способны оптимизировать процесс разработки режимов нанесения пленочного покрытия, ускорить проведение трансфера технологий за счет сокращения времени и ресурсов на экспериментальные исследования.

Считаю, что использование результатов данного исследования должны использоваться на фармацевтических предприятиях от малосерийных до крупносерийных.

Личный вклад автора

Этапы диссертационного исследования по планированию и постановке экспериментов, обработке и интерпретации полученных данных, подготовке публикаций выполнены лично автором или при его непосредственном участии в результате совместной работы с соавторами научных публикаций. Степень личного участия автора в выполнении совместных работ составила не менее 90%.

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

Диссертация выполнена на высоком научном уровне. Основные выводы и научные положения, изложенные в работе, подтверждены и обоснованы полученными в ходе работы экспериментальными данными.

Обоснованность и достоверность результатов исследования определяется воспроизводимостью данных, использованием современных физико-химических, технологических и аналитических методов исследования, методов статистической обработки данных, применением аттестованного технологического и аналитического оборудования, поверенных 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.

Во введении сформулированы актуальность темы исследования, цель и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, методология исследования, степень достоверности и апробация полученных результатов, личный вклад автора, соответствие паспорту научной специальности, изложены основные положения, выносимые на защиту.

В Главе 1 проведен обзор современных литературных данных по теме исследования, на основании отечественных и зарубежных источников систематизировано знание о трансфере технологии, технологии таблеток, покрытых пленочной оболочкой, видах пленочных покрытий, факторов, влияющих на процесс нанесения оболочек, дефектов на таблетках покрытых пленочной оболочкой, аппаратах для нанесения пленочной оболочки.

В Главе 2 приводится характеристика объектов исследований, модельных таблеток, использованных пленкообразующих композициях, методиках приготовления пленкообразующих суспензий, методах контроля качества таблеток, конструкции и принципах работы коатеров.

В Главе 3 представлена диаграмма Исикавы, которая позволила выделить риски, оказывающие влияние на качество покрытия, подробно рассмотрены основные факторы технологического процесса (температура поверхности и слоев таблеток-ядер, количество и температура входящего воздуха, расход пленкообразующего материала, расстояние от форсунок до слоя таблеток, скорость вращения барабана, температура выходящего воздуха, давление сжатого воздуха

на форсунки время отвержения), а также факторы, связанные с конструктивными особенностями коатера.

В Главе 4 проведена оценка степени влияния дефектов внешнего вида таблеток, представлены статистические данные по частоте возникновения дефектов. Исследовано влияние факторов технологического процесса на образование дефектов внешнего вида на стадии нанесения пленочного покрытия, их классификация и установлены влияние дефектов на кинетику растворения. Большинство дефектов не оказало существенного влияния на профиль растворения действующих веществ из таблетки.

В Главе 5 обобщены полученные результаты исследования и предложен алгоритм риск-ориентированного подхода разработки технологических режимов нанесения покрытия на таблетки. Разработанный автором риск-ориентированный подход универсален для таблеток любой формы, размера и природы. Алгоритм в виде Дерева принятия решений объединяет причины возникновения дефектов внешнего вида, способы их устранения и подбор продолжительности стадий, формируя единую блок-схему, позволяющую подобрать оптимальный режим нанесения пленочной оболочки на основании имеющихся данных о таблетках.

В Главе 6 описан трансфер технологии, классифицированы факторы влияющие на процесс нанесения пленочной оболочки, выделены стадии трансфера технологии и рассмотрены основные элементы каждого этапа. Выделены 4 стадии процесса трансфера технологии и рассмотрены основные элементы для каждой стадии. Установлено, что важнейшим этапом является подготовительная стадия, учитывающая все мероприятия по организации производства: проектирования и закупку оборудования (при необходимости), первоначальную разработку режимов процесса нанесения оболочки, разработку контрольных точек (отбор проб), мероприятия по подготовке персонала и разработке регламентирующей и регистрирующей документации. Установлено, что масса загрузки зависит от геометрической формы таблеток и конструктивного расположения патрубка выходящего воздуха.

В заключении обобщены основные результаты работы.

Автореферат отражает основное содержание диссертации.

Достоинства и недостатки по содержанию, оформлению, общая оценка диссертации

Диссертационная работа оформлена в соответствии с учетом современных требований, материал изложен хорошо и последовательно. При подготовке отзыва возникли следующие вопросы и замечания:

1. В разделе материалы и методы автор указывает, что для проведения испытаний в соответствии с ОФС.1.4.2.0014.15 «Растворение для твердых лекарственных форм» применяли аппарат – вращающаяся корзина. Однако далее по тексту следует, что для тестирования таблеток тиоктовой кислоты и лазартана

применяли аппарат лопастная мешалка. Чем обусловлен выбор данных аппаратов? Приведите информацию о марке и модели аппаратов, используемых в работе.

2. В том же разделе материалы и методы не представлены марки и модели аналитических весов, ВЭЖХ-хроматографа, информация о поверке и аттестации.

3. В главе 3 при составлении диаграммы Исикавы автор отнесла одни и те же риски к разным ветвям диаграммы, тем самым повторив их. Объясните, чем обусловлен такой подход? Каким образом факторы диаграммы Исикавы повлияли на выявление «очевидных и неочевидных» факторов нанесения пленочной оболочки?

4. В диссертационной работе подробно описано влияние таблеток-ядер на образование дефектов внешнего вида на таблетках, покрытых пленочной оболочкой. Однако осталось не понятным, какие физико-химические и технологические свойства необходимо изучить до начала трансфера лекарственного препарата? Можно ли какие-то свойства изучить в процессе трансфера технологии?

5. Автором разработано дерево принятия решений, в котором необходимо оценивать наличие дефектов внешнего вида в течение процесса нанесения оболочки. Как часто необходимо отбирать пробу таблеток для оценки внешнего вида? Как периодичность отбора проб может отразиться на процессе нанесения оболочки на таблетки?

6. На стр. 96 и 102 Текста диссертации при оформлении ссылок указано [Ошибка, ссылка не найдена].

Перечисленные вопросы и замечания носят уточняющий характер, отмеченные замечания не существенны, и не снижают ценности рецензируемой 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.

Проведенное исследование трансфера технологии твердых лекарственных форм на примере процесса нанесения покрытий на таблетки с учетом современной концепции QbD соответствует Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2030 года и решает актуальную научную задачу, стоящую перед фармацевтической промышленностью в части разработки мероприятий, обеспечивающих надлежащий уровень качества на этапах переноса технологии таблеток, покрытых пленочной оболочкой.

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.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОППОНЕНТ

Ведущий научный сотрудник
лаборатории зообеноса и руководитель
научно-исследовательской группы
биохимии и технологии (гидробионтов)
водорослей и беспозвоночных
лаборатории зообеноса
федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Мурманского морского биологического
института Российской академии наук,
кандидат фармацевтических наук
(15.00.01 – технология лекарств и организация
фармацевтического дела)

Облучинская Е.Д.

ЛИЧНУЮ ПОДПИСЬ Е. Д. Облучинская

УДОСТОВЕРЯЮЩАЯ

УЧЕНЫЙ СЕКРЕТАРЬ ММБИ

К. Х. Н. Н. Е. Касаткина
03 марта 2025 г.



Почтовый адрес: 183038, Российская Федерация, Мурманская область, г. Мурманск, ул. Владимирская, д.17
Телефон: +7(921)159-19-09
e-mail: okaterine@yandex.ru