

ОТЗЫВ

официального оппонента, заведующего кафедрой фармации и химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора фармацевтических наук (15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела), профессора Петрова Александра Юрьевича по диссертации БОЙКО Антона Александровича на тему: «Разработка технологии производства субстанций глицеролатов кремния и их применение в жидких и мягких лекарственных формах», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01- технология получения лекарств

Актуальность выполненного исследования

Развитие отечественной медицинской промышленности напрямую связано с созданием и внедрением в производство инновационных лекарственных препаратов и их готовых лекарственных форм. При разработке мягких лекарственных форм ключевым аспектом является основа для мазей, кремов, гелей. Разработка универсальной основы, способной давать стабильные гели как с гидрофильными, так и гидрофобными действующими веществами большая редкость, а уж если еще и удастся создать такую основу, которая обладает транскутанной проводимостью, то это успех вдвойне. Представленная диссертационная работа посвящена созданию опытно-промышленной технологии производства золь-геля «Силативит» - глицеросольвата кремния и проведены предварительные исследования совместимости и пригодности золь-геля для создания новых лекарственных форм различных препаратов. Процесс переноса технологии из лаборатории в реактор – задача в высшей степени неординарная, требующая обширных знаний технологии, инжиниринга, процессов и аппаратов химических производств.

Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Новизна представленной диссертационной работы состоит в том, что с применением гидродинамических расчетов осуществлен перенос технологии из колбы в реактор, с сохранением качества конечного продукта. Разработанная

опытно-промышленная технология является результатом комплекса технологических, термодинамических исследований, применения методов масштабирования процессов с дополнением современных подходов в инженеринговых разработках и привлечением вычислительной гидродинамики. Автором успешно использованы все указанные методы для достижения главной цели – создания качественного конечного продукта в опытно-промышленных масштабах, что и необходимо для завершения клинических испытаний основы. Результаты отработки технологического процесса создание проекта НД для промышленного образца и проверка полученных образцов на совместимость и пригодность для получения инновационных готовых мягких лекарственных форм.

Степень обоснованности и достоверности полученных результатов, положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных автором в своей диссертационной работе, основывается на использовании современных методов анализа (физических, физико-химических, технологических, инженеринговых, вычислительной гидродинамики и биофармацевтических).

Научные положения и выводы обоснованы, достоверны и логически вытекают из представленных экспериментальных данных.

Основные положения исследования доложены на всероссийских и международных конференциях и конгрессах.

По теме диссертации опубликовано 27 печатных работ (из них 5 статей – в изданиях, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России и международные базы цитирования, 1 статья в научном сборнике, 5 патентов на изобретения и 16 тезисов докладов на различных конференциях).

Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования

Теоретические положения, сформулированные в диссертационной работе, реализованы и внедрены в опытно-промышленное производство на базе опытного участка ИОС УрО РАН, имеющего лицензию на производство ветпрепаратов и аккредитацию по требованиям GMP. Нарботанный препарат использовался при проведении клинических исследований препарата «Силативит», как основы для мягких лекарственных форм (субстанции).

Полученные автором результаты внедрены в учебный процесс в магистратуре УрФУ им. Первого Президента России Б.Н.Ельцина, а также при проведении практик по общей фармацевтической технологии студентов Уральского государственного медицинского университета.

Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Института органического синтеза им. И.Я.Постовского УрО РАН (г. Екатеринбург).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация полностью соответствует паспорту специальности 14.04.01 – технология получения лекарств. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1, 3, 4 паспорта специальности - технология получения лекарств.

Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования и трех глав (3-5) собственных исследований, выводов по каждой из глав, итогового заключения по работе в целом, и библиографического указателя, включающего 122 отечественных и зарубежных источников. Работа иллюстрирована 33 схемами, 11 таблицами и 25 рисунков. Опытно-промышленный регламент и проект НД представлены в виде самостоятельных документов для досье на препарат.

Анализ диссертации по главам.

Во введении изложена актуальность темы, определены цель и задачи, показана научная новизна и практическая значимость работы, внедрение результатов исследования, личный вклад автора, приведены основные положения, выносимые на защиту.

Глава 1 (стр. 11 - 59). Обзор литературы содержит обширные данные о синтезе и строении силиловых эфиров полиолов. В разделе представлены не только методы синтеза, но что очень немаловажно и методы доказательства структуры, часто олигомерных соединений. Данная часть обзора очень полезна для понимания химии кремнийсодержащих соединений, а также подходов для

установления структуры полученных соединений. Далее приводятся сведения о биологической активности силиловых эфиров. В разделе 1.3. обсуждены известные методы синтеза глицеролатов кремния, собственно которые и были взяты за основу разработки укрупненной опытно-промышленной технологии. В последующем в обзоре обсуждаются методы моделирования и применения расчетов методом вычислительной гидродинамики процесса этерификации в системе двух несмешивающихся вязких жидкостей. В заключении обсуждаются существующие основы для МЛФ и особенности инновационной основы «Силативит». Обзор заканчивается выводами совершенного логично вытекающие из представленного материала.

Глава 2 (стр. 60 - 65) традиционно посвящена описанию технологического оборудования, материалов и методов исследования разрабатываемой технологии и препаратов, которые соискатель использовал в настоящей работе. Автором использованы современные инжиниринговые методы моделирования и расчета процесса и необходимые и достаточные методы анализа, позволяющие охарактеризовать полученную основу.

В главе 3 (стр. 66 - 82) проведены всесторонние исследования по масштабированию процесса синтеза «Силативита» на укрупненном опытно-промышленном оборудовании. Здесь очень важно отметить, что перенос лабораторной технологии такого сложного процесса взаимодействия двух вязких несмешивающихся жидкостей в укрупненный масштаб ставит такое количество вопросов (массообмен, термодинамика, теплосъем, контроль процесса, обеспечение эффективности массообмена, порядок и особенности смешивания ингредиентов и удаления продуктов реакции), что объем выполняемых работ очень впечатляет. Контроль процесса получения олигомеров выполнен наиболее приемлемым и объективным методом – масс-спектрометрия с электроспреем – это дает несомненно объективный и однозначный результат, получить который с применением других методов сильно затруднительно. Только эти одни, приведенные данные свидетельствует о продуманности, тщательности и результативности проведенных исследований. Была оптимизирована сама технология, подобран необходимый катализатор переэтерификации при одновременном снижении трудо- и энергозатрат на производство. Сложность самой реакционной массы – вязкие несмешивающиеся жидкости требовали тщательности подбора технологии перемешивания, выбора мешалки и режимов смешивания, что и выполнено автором. Применение теоретических расчетов позволили оптимизировать процесс перемешивания и снизить вероятность образования застойных зон, что несомненно негативно повлияло бы на результаты синтеза. Результатом ста-

ли технологическая и аппаратурная схема процесса, ну и, собственно, сама опытно-промышленная технология.

Глава 4 (стр. 83 - 90) посвящена стандартизации полученного глицеролата кремния. Разработаны основные требования с использованием стандартных и оригинальных методик с применением простейшего физико-химического оборудования, что очень важно для разработки НД. Поскольку результаты контролировались уникальным методом масс-спектрометрии с ионизацией электроспреем сомневаться в полученных результата нет оснований. В качестве количественного определения выбран метод количественного определения кремния, что для таких сложных многокомпонентных систем наверное является единственно приемлемым методом. Глава заканчивается адекватными выводами.

Глава 5 (стр. 91 - 107) посвящена разработке состава и апробации мягких и жидких лекарственных форм на основе глицеросольватов кремния. Автором проведены многосторонние исследования возможности создания нескольких лекарственных форм, имеющих потенциальное применение в медицине и ветеринарии. Основа дает хорошие мази с метронидазолом, фторхинолоновыми антибиотиками, хлоргексидином, анальгетиками (лидокаин, кетеролак), амитриптилином, дротаверином, экстрактами трав. Представлены экстемпоральные композиции, направленные на лечение различных урологических, стоматологических заболеваний. Препарат может быть использован не только для создания мазей, но и включаться в состав суппозиторий с целью улучшения биодоступности препаратов. Мазь на основе полученного глицеролата кремния использовали для лечения эндометритов у коров. В материалах диссертации приводятся экспериментальные данные о совместимости большинства химических соединений с глицеролатом кремния, как видно ИК спектры модельных систем не изменяются, что свидетельствует об отсутствии взаимодействия между основой и БАВ. Глава завершается выводами.

Заключение (стр. 108 - 109). Выводы логичны и аргументированы, соответствуют задачам исследования. Диссертационная работа выполнена на современном научном уровне, материал диссертации изложен лаконичным языком, хорошо иллюстрирован.

В конце работы приводится **список литературы** (стр. 110 - 128),.

Являясь ценным научным трудом, рецензируемая работа, однако, не лишена недостатков.

Замечания:

1. По главе 1 – нигде не упоминается аналогичная основа «Тизоль» - глицеросольват титана.
2. В главе 3, результаты безусловно впечатляют, но очень уж все кратко.

Кроме того, возникли следующие вопросы:

1. При выборе мешалки использовались две- пропеллерная и якорная. На самом деле существуют еще много различных видов мешалок для интенсификации процесса, какие могут быть более эффективны?

2. Как Вы считаете еще для большей интенсификации процесса переэтерификации можно ли использовать, например, РПА или какие-либо модификации эрлифтов?

3. Как Вы считаете может быть для промышленного производства следует использовать не емкостное оборудование, а какой-либо эффективный смеситель, например, спирально-винтовой?

4. Почему в технологической схеме не на всех стадиях предусмотрены контрольные точки производства?

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации.

Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней»

Таким образом, диссертационная работа Бойко Антона Александровича на тему: **«Разработка технологии производства субстанций глицеролатов кремния и их применение в жидких и мягких лекарственных формах»**, представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств, является завершённой научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи – разработана опытно-промышленная технология производства оригинальной мазевой основы-субстанции «Силативит» и произведена оценка применимости этой основы для создания готовых лекарственных форм..

Диссертационная работа Бойко Антона Александровича соответствует требованиям п. 9 – 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. от 28.08.2017 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор БОЙКО Антон Александрович заслуживает присуждения ученой степени кандидата

