



ПЯТИГОРСКИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ  
– ФИЛИАЛ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО  
УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

«ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

357532, Россия, Ставропольский край, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11  
ОКПО 01962942 ИНН/КПП 3444048472/263243001 тел. (8793) 32-44-74, 32-92-66, факс 32-92-67

« 02 » сентября 2019 г. № 13/16/2643  
на № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

### ОТЗЫВ

официального оппонента профессора кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора фармацевтических наук (14.04.01 - технология получения лекарств), доцента Огай Марины Алексеевны 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*

Диссертационная работа Бойко Антона Александровича посвящена созданию опытно-промышленной технологии производства субстанций новых основ мягких лекарственных форм – глицеролатов кремния. Глицеролаты кремния разработаны в Институте органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, они обладают ранозаживляющими и транскутанными свойствами. На основе глицеролатов кремния предложены и апробированы жидкие и мягкие лекарственные средства для применения в стоматологии, урологии, проктологии, ветеринарии. Проведена стандартизация глицеролатов кремния. Проведены работы, которые необходимы для дальнейшей государственной регистрации новых лекарственных средств на кремнийорганической основе.

Таким образом, выполнена фармацевтическая разработка глицеролатов кремния, являющихся востребованной основой мягких лекарственных форм, что подтверждает актуальность проведенных исследований.

### ***Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность***

На примере создания опытно-промышленной технологии производства субстанции состава  $\text{Si}(\text{O}_3\text{C}_3\text{H}_7)_4 \cdot 6 \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ , был реализован комплексный подход к моделированию и оптимизации процессов синтеза глицеролатов кремния – осуществлён выбор катализатора переэтерификации, мольного соотношения реагентов; предложены наиболее оптимальный температурный режим, способ смешения реакционной массы и удаления легколетучего продукта, а также тип используемого перемешивающего устройства. Результаты экспериментальных работ позволили установить оптимальные технологические параметры опытно-промышленного производства субстанции глицеролатов кремния состава  $\text{Si}(\text{O}_3\text{C}_3\text{H}_7)_4 \cdot 6 \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$  и создать общий алгоритм моделирования и оптимизации процессов синтеза глицеролатов кремния.

Экспериментально обосновано предпочтительное использование катализаторов глицеролатов титана  $\text{Ti}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 10\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$  и тетрабутоксититана  $\text{Ti}(\text{OBu})_4$  на стадии переэтерификации тетраэтоксисилана глицерином.

С применением методов и средств вычислительной гидродинамики, основным приложением которых является описание механики сплошных сред, был обоснован выбор наиболее эффективного типа перемешивающего устройства и режима смешения реакционной массы на стадии переэтерификации тетраэтоксисилана глицерином. Была показана высокая эффективность привлечения методов и средств вычислительной гидродинамики при оптимизации процессов синтеза глицеролатов кремния.

Разработаны и апробированы эффективные фармацевтические композиции в виде мягких и жидких лекарственных форм для применения в различных областях стоматологии, урологии, проктологии, ветеринарии.

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

Достоверность полученных результатов достигается благодаря использованию современных технологических, химических и физико-химических методов, позволяющих получать воспроизводимые и однозначные результаты. Результаты измерений обработаны математическим методом и являются статистически достоверными.

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

Опытнo-промышленный способ получения субстанции глицеролатов кремния разработан впервые.

На базе технологической лаборатории Института органического синтеза спроектирован и введён в эксплуатацию опытнo-промышленный участок производства субстанций глицеролатов кремния мощностью 500 кг/год.

В соответствии с действующими отраслевыми требованиями разработан комплект нормативно-технической документации, необходимой для организации промышленного производства субстанций глицеролатов кремния (технологический регламент, комплект стандартных операционных процедур, технические условия на полупродукт, проект нормативной документации субстанции состава  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_2)_2 \cdot \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ ). Разработан опытнo-промышленный регламент на производство субстанции препарата «Силативит» (ОПР-04739512-01-13).

Полученные автором результаты можно использовать в различных областях стоматологии, урологии, проктологии, ветеринарии.

В работе представлены результаты исследований необходимые для дальнейшей государственной регистрации лекарственных средств на основе глицеролатов кремния в Министерстве здравоохранения РФ и их последующего практического применения.

Достоверность научных положений и выводов подтверждается достаточным объёмом экспериментальных данных, использовании современных подходов к моделированию технологических процессов, современных методов анализа.

### ***Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук***

Диссертация А.А. Бойко выполнена в соответствии с тематическим планом научно-исследовательских работ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук.

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

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.04.01 - технология получения лекарств, фармацевтические науки. Результаты проведенной работы соответствуют области специальности, конкретно пунктам 1, 3, 4 паспорта специальности «Технология получения лекарств, фармацевтические науки».

### ***Оценка содержания диссертации***

Диссертация изложена на 128 страницах текста компьютерного набора, включает 11 таблиц и 25 рисунков. Работа состоит из введения, обзора литературы, объектов и методов исследования, трех глав, содержащих результаты и обсуждение эксперимента, заключения и списка литературы, состоящего из 122 источников (65 отечественных и 57 иностранных), приложения. Во введении указана актуальность темы исследования, представлены цель и задачи, сформулированы научная новизна и практическая значимость диссертационного исследования, описаны основные положения, выносимые на защиту, а также сведения о публикациях и апробации работы.

### ***Анализ диссертации по главам***

По материалам диссертации опубликовано 6 статей, из них статей в изданиях Перечня ВАК – 5. Получено 5 патентов на изобретения, а также опубликованы 16 тезисов докладов.

Диссертация построена по классическому принципу и включает в себя введение, обзор литературы, экспериментальную часть с описанием материалов и методов исследования, три главы результатов собственных исследований, выводы, список литературы, содержащий 122 отечественных и зарубежных источника. Работа проиллюстрирована 33 схемами, 11 таблицами и 25 рисунками.

**Во введении** автором показана актуальность выбранной темы, сформирована цель и задачи исследования, изложена теоретическая и практическая значимость работы, описана методология и методы исследования, а также представлены положения, выносимые на защиту.

**Глава 1** (стр. 11 - 59). Обзор литературы содержит сведения о способах синтеза кремнийорганических эфиров многоатомных спиртов, об их биологической активности. Приведены данные об особенностях промышленной технологии кремнийорганических соединений. Особое внимание уделено методам моделирования гетерофазных процессов переэтерификации и оптимизации химико-технологических систем с привлечением методов и средств вычислительной гидродинамики. Завершается обзор литературы описанием современного состояния разработок в области создания биологически активных основ мягких и жидких лекарственных форм, описанием кремнийорганического глицерогидрогеля «Силативит». Выводы логичны и соответствуют представленным разделам.

**Глава 2** (стр. 60 - 65) содержит информацию об объектах, методах исследования, используемом сырье. В главе подробно описано используемое технологическое оборудование, подходы к моделированию процесса смешения реакционной массы.

**В главе 3** (стр. 66 - 82) описаны результаты проведённых исследований по разработке опытно-промышленной технологии производства субстанций глицеролатов кремния. Учитывая технологические сложности процесса синтеза предложен адекватный и удобный способ оптимизации процесса путём моделирования режимов смешения компонентов реакционной массы, которые являются несмешивающимися в нормальных условиях между собой жидкостями. Приведено сравнение практически полученных результатов с данными моделирования процессов. Показана эффективность и достоверность оптимизации синтеза глицеролатов кремния путём моделирования процесса смешения реакционной массы. Приведено описание созданных технологических и аппаратурных схем производства субстанции глицеролатов кремния. Выводы логично завершают главу.

**Глава 4** (стр. 83 - 90) посвящена стандартизации глицеролатов кремния в соответствии с действующими регуляторными требованиями Министерства здравоохранения РФ. Приведен проект нормативной документации. Большая часть показателей качества нормирована и определена по методикам, изложенных в соответствующих Общих фармакопейных статьях Государственной фармакопеи. Количественное определение кремния предложено проводить с использованием современного метода атомно-эмиссионной спектрофотометрии. Глава заканчивается адекватными выводами.

**Глава 5** (стр. 91 - 107) описывает предложенные и апробированные составы мягких и жидких лекарственных форм на основе глицеролатов кремния. Предложены составы композиций для применения в урологии, стоматологии, проктологии и ветеринарии. Кремнийорганическая основа лекарственных средств совместима с активными лекарственными компонентами введенными в неё, что подтверждается ИК-спектрами составов. При этом, полученные предварительные результаты проведённых исследований на модельных объектах показывают высокую эффективность предложенных составов. Глава завершается выводами.

**Заключение** (стр. 108 - 109). Выводы соответствуют задачам исследования, логичны и аргументированы.

Диссертационная работа и автореферат оформлены в соответствии с действующими требованиями, а материал изложен чётко и ясно.

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

При общей положительной оценке работы «Разработка технологии производства субстанций глицеролатов кремния и их применение в жидких и мягких лекарственных формах», представляется необходимым ряд вопросов и замечаний.

**Замечания:**

1. Из представленного материала следует, что глицеролаты кремния – не индивидуальные вещества. Однако, нет описания реакции межмолекулярной конденсации, характерной для этих полифункциональных соединений и, необходимо было пояснить, что означает «·» в формуле их состава.

2. Нет отдельной детализации в отношении светочувствительности самих глицеролатов кремния и фармацевтических композиций на их основе, вместе с тем, в разделе «Упаковка» проекта нормативной документации дано указание на использование банок тёмного стекла.

3. Глава 4 (с.83) начинается с разработки спецификации субстанции диметилглицеролатов кремния состава  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_2)_2 \cdot \text{C}_3\text{H}_8\text{O}$ , однако, в тексте диссертации ничего не сказано об особенностях синтеза этой субстанции и выборе оптимального состава.

4. В спецификации субстанции диметилглицеролатов кремния состава  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_2)_2 \cdot \text{C}_3\text{H}_8\text{O}$  указаны посторонние примеси – не более 0,2% (с.83, 88). При наличии в субстанции соединений титана в качестве примесей (глицеролатов титана), субстанция не может быть прозрачной бесцветной жидкостью. Следовало сделать акцент на то, что диметилглицеролаты кремния, полученные только в отсутствие катализатора – алкоксидов титана – прозрачная бесцветная жидкость.

5. В работе практически нет данных о получения гелей на основе субстанции глицеролатов кремния, используемых, например, при разработке мягких лекарственных форм, в том числе для применения в стоматологии (с.96).

6. Технология получения средств ветеринарного и медицинского назначения приведена на уровне лабораторного эксперимента.

7. Во введении, указывается, что диссертация А.А. Бойко выполнена в соответствии с тематическим планом научно-исследовательских работ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук, без конкретизации и указания номера государственной регистрации.

### **Вопросы:**

1. Что представляют из себя тетраглицеролат кремния и диметилдиглицеролат кремния без избытка глицерина и как избыток глицерина влияет на поликонденсацию диметилдиглицеролатов кремния – проводили ли в этом случае исследования методом масс-спектрометрии с электрораспылительной ионизацией?
2. Почему в работе не приведена спецификация для субстанции тетраглицеролата кремния состава  $\text{Si}(\text{O}_3\text{C}_3\text{H}_7)_4 \cdot 6 \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$  (см. с. 6 автореферата и с. 58, п. 4 текста диссертации), для которой разработаны оптимальные технологические параметры опытно-промышленного производства.
3. Может ли субстанции диметилглицеролатов кремния состава  $\text{CH}_3)_2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_2)_2 \cdot \text{C}_3\text{H}_8\text{O}$  быть использована для получения мягких лекарственных форм.

Все вопросы и замечания не умаляют достоинства работы, имеют, в основном, дискуссионный характер и не влияют на общую положительную оценку диссертации.

### ***6. Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации***

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям и выводам диссертации.

### ***7. 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 современной фармацевтической технологии по изучению влияния технологических параметров на процесс синтеза глицеролатов кремния в лабораторных условиях; разработке опытно-промышленной технологии и регламента производства субстанции глицеролатов кремния состава  $\text{Si}(\text{O}_3\text{C}_3\text{H}_7)_4 \cdot 6 \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$  – основного компонента лекарственного препарата «Силативит»; стандартизации субстанции

диметилглицеролатов кремния состава  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_2)_2 \cdot \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ ; разработке и апробация фармацевтических композиций на основе глицеролатов кремния; разработке комплекта нормативно-технической документации, необходимой для организации опытно-промышленного производства субстанций глицеролатов кремния, соответствует требованиям пунктов 9 – 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Бойко Антон Александрович заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств.

### **Официальный оппонент**

Профессор кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор фармацевтических наук (14.04.01 - технология получения лекарств),

Доцент

/ Огай Марина Алексеевна

357503 Ставропольский край, г. Пятигорск,  
Проспект Калинина, д. № 11  
Телефон: +7-988-116-35-75  
E-mail: marinfarm@yandex.ru

