

Минздрав России  
Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего  
образования  
«Сибирский государственный  
медицинский университет»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
(ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России)

УТВЕРЖДАЮ  
Ректор ФГБОУ ВО СибГМУ  
Минздрава России,  
д-р мед. наук, профессор



О.С. Кобякова

2019

Московский тракт, д. 2, г. Томск, 634050  
Телефон (3822) 53 04 23;  
Факс (3822) 53 33 09  
ОКПО 01963539 ОГРН  
1027000885251  
ИНН 7018013613 КПП 701701001

06.09.2019 № 10  
На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

О научно-практической ценности диссертационной работы 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 в диссертационный совет Д 208.068.02, созданный на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

#### Актуальность темы

Диссертационная работа Бойко Антона Александровича посвящена решению актуальной научно-практической задачи – разработке технологического процесса производства кремнийорганических соединений в качестве активных фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ. Объектом исследования являются созданные в Институте органического синтеза УрО РАН биологически активные глицеролаты кремния, которые обладают набором ценных биологических (способность проявлять

ранозаживляющий, регенеративный, противовоспалительный и другие эффекты), технологических и биофармацевтических характеристик. Такие вещества могут применяться как в качестве самостоятельных лекарственных средств, так и выступать в качестве основы мягких лекарственных форм (мазей, суппозиториев).

Полиолаты кремния являются весьма перспективной группой соединений, структуры которых определяет их функциональные свойства, востребованные в медицине, фармацевтике и других отраслях. Синтез полиолатов относительно несложен и недорог, что позиционирует их в качестве доступного и перспективного источника сырья для получения продуктов различного назначения.

Целесообразность проведению означенных исследований не вызывает сомнения, поскольку их направленность полностью отвечает программе инновационного развития фармацевтики в Российской Федерации и стратегии импортозамещения. Высокая степень актуальности проекта определяется и тем, что он посвящен одному из наиболее проблемных этапов создания перспективных технологий и продуктов – их трансферу в сферу реального производства. К сожалению, именно нерешенность задач по переносу результатов лабораторных исследований в практическую сферу, зачастую не позволяет использовать огромный потенциал весьма ценных научных идей и технических решений.

### **Соответствие содержания диссертации заявленной научной специальности**

Диссертация выполнена по плану научно-исследовательских работ ФГБУН Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН. Научные положения диссертации полностью соответствуют паспорту специальности 14.04.01 – технология получения лекарств, а именно: пункту 1 – Исследования теоретических основ фармацевтической технологии, валидации, управление рисками, перенос технологий с этапа фармацевтической разработки в серийное производство; пункту 3 – Разработка технологий получения субстанции и готовых лекарственных форм; пункту 4 – Исследования по изучению особенностей технологии получения готовых лекарственных форм из различных видов субстанций, сырья и вспомогательных веществ.

### **Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов**

Научная новизна исследования заключается в том, что при разработке технологии производства новых биологически активных кремнийорганических

соединений был реализован комплексный подход, предусматривающий анализ литературных данных, теоретическое обоснование в сочетании с приемами моделирования, экспериментальной оценки и последующей оптимизации процессов синтеза глицеролатов кремния. Автором впервые установлены 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 предложен общий алгоритм совершенствования синтеза глицеролатов кремния. В рамках поставленной задачи решён ряд «классических» вопросов, связанных с выбором катализаторов, типов мешалок, температурного режима и соотношения реагентов. Автором показано, как с привлечением современного программного комплекса моделирования процессов можно сократить цикл исследований и опытно-промышленной отработки с получением желаемого результата. В частности, в работе обоснован подход, позволяющий с привлечением методов и средств вычислительной гидродинамики смоделировать процессы перемешивания, определить их оптимальные параметры. Полученные результаты подтверждаются результатами испытаний, что позволяет их использовать в решении практических задач в процессе производства субстанций глицеролатов кремния различного состава.

Автором впервые научно обоснована и доказана совместимость глицеролатов кремния с рядом лекарственных средств, вспомогательных веществ и их комбинацией.

Новизна и научный приоритет предлагаемых решений подтверждаются 5 патентами РФ, оформленными по результатам проведенных исследований.

### **Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций**

Диссертационная работа Бойко Антона Александровича выполнена на высоком научном и техническом уровне с использованием современных методов исследования. Доказательная база также формируется за счет использования метода моделирования процессов (смещения реакционной массы), позволившего получить расчётные значения, коррелирующие с результатами практических экспериментов.

План работы и последовательность выполнения ее отдельных этапов весьма логичны, обоснованы и ориентированы на достижение поставленной цели.

Достоверность полученных результатов и выводов обеспечивается достаточным объемом экспериментального материала и апробацией предлагаемых технических решений в условиях действующего фармацевтического производства: при участии автора проведено шесть различных опытно-промышленных загрузок по синтезу целевого продукта в

трёх повторениях. Это позволило скорректировать отдельные параметры процесса и конструктивные элементы оборудования, предложенные в рамках лабораторных исследований.

Задачи, поставленные диссертантом, полностью согласуются с выводами и подтверждаются результатами проведённых исследований.

Основные положения исследования доложены на Всероссийских и региональных конференциях и конгрессах.

По теме диссертации опубликовано 27 печатных работ (из них 5 статей в изданиях, Перечня ВАК), получены 5 патентов РФ на изобретения.

Автореферат надлежащим образом оформлен, легко и с интересом читается и отражает основное содержание работы. Диссертационная работа выполнена на высоком научном уровне, материал изложен последовательно и логично.

### **Оценка содержания диссертации, её выводов и заключений**

Диссертация выполнена на 128 страницах компьютерного текста. Список литературных источников включает 121 публикацию, в том числе 57 иностранных. Работа содержит 33 схемы, 11 таблиц и 25 рисунков.

Диссертационная работа построена традиционно и состоит из введения, обзора литературы, трёх глав собственных исследований, заключения, списка использованной литературы. К сожалению, автор работы ссылается на весьма ограниченный перечень научных статей и других изданий, опубликованных по теме исследования за последние 5 лет. В силу этого не вполне убедительно выглядит утверждение автора, что «в развитии такого сегмента как основы мягких и жидких лекарственных форм наблюдается определенная стагнация».

В разделе «Введение» достаточно обоснована актуальность темы, обозначены новизна и практическая значимость работы, сформулированы цель, логично и четко определены задачи исследования.

Не достаточно конкретно и содержательно, на наш взгляд, сформулированы положения, выносимые на защиту («оптимизация», «создание», «разработка»), которые в большей степени соответствуют формату оглавления диссертации или ее задачам. Изначально не ясен смысл утверждений автора, которые он готов отстаивать. С учетом общей констатации факта выполненной работы в заключении, как это и предусмотрено требованиями к оформлению диссертации, представлялось бы более правильным положения, выносимые на защиту, наполнить более конкретным смыслом. Предмет защиты становится ясным только после знакомства со всеми материалами работы.

Глава 1 «Обзор литературы» посвящена оценке современного состояния разработок в области создания биологически активных основ мягких и жидких

лекарственных форм. Приведен обзор основ синтеза и особенностей промышленной технологии кремнийорганических соединений в целом и глицеролатов кремния, в частности. Дано описание методов моделирования гетерофазных процессов переэтерификации, описание инновационного кремнийорганического глицерогидрогеля «Силативит». Сведения выстроены логично и связано. В заключении к литературному обзору убедительно обоснована целесообразность выбранной темы.

Глава изложена на 48 страницах, что составляет более трети всего объема диссертации. На наш взгляд, содержание раздела 1.6. «Современное состояние разработок в области создания биологически активных снов мягких и жидких лекарственных форм» не вполне отражает название указанного раздела, представляет изложение общеизвестных положений и могло бы быть, без ущерба качеству работы, исключено из диссертации.

В главе 2 «Экспериментальная часть» приводится общий дизайн (план) эксперимента, кратко рассмотрены объекты исследования, описано используемое оборудование, приборы и основные методики исследования и моделирования.

В разделе 2.2. «Материалы и методы исследования не отражены методы масс-спектрометрии с электрораспылительной ионизацией и ГЖХ, фактически использованные автором.

Глава 3 «Разработка опытно-промышленной технологии производства субстанций глицеролатов кремния», изложенная на 16 страницах, включает описание проведенных исследований по обоснованию и оптимизации технологии производства кремнийорганических активных фармацевтических субстанций. Положительной оценки заслуживает стремление автора учесть факторы и условия, изменяющиеся в процессе масштабирования процесса. На примере исследуемого объекта здесь обозначены основные параметры, требующие корректировки при переносе лабораторной технологии в условия промышленного производства. Подбранное оборудование обосновано, созданные технологическая и аппаратурные схемы логично выстроены и отражают последовательность, процесса и его оснащение.

К сожалению, автор не приводит конкретных данных, послужившим основанием для выводов, касающихся некоторых конкретных параметров (времени проведения синтеза, температуры реакционной массы, давления при котором удаляется этанол, конструкции испарителя), а лишь ограничивается общей фразой, что эти параметры установлены экспериментальным путем.

В частности, отсутствует обоснование избытка глицерина в составе диметилглицеролатов кремния, не приведено подробного описания синтеза

целевого продукта. Также четко не обозначены точки контроля технологического процесса.

Глава завершается выводами.

Глава 4 «Стандартизация субстанции глицеролатов кремния состава  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_2 \cdot \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ » отражает решение задачи по разработке нормативной документации на глицеролаты кремния (спецификации и проекта НД). Оформление нормативной документации, структура изложения, содержание соответствует действующим рекомендациям ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения. В качестве замечаний к содержанию данного раздела диссертации считаем возможным отметить не вполне корректный формат изложения материала, который представляет собой лишь собственно спецификацию и основные разделы НД без обоснования конкретных значений предлагаемых нормативов и методов некоторых испытаний. В частности, не приводится методика пробоподготовки и самой процедуры снятия ИК-спектра. Выводы по главе сформулированы как констатация факта решения поставленной задачи и рекомендаций по возможному использованию показателей и методов контроля качества при стандартизации всех субстанций глицеролатов кремния.

Глава 5 «Разработка и апробация мягких и жидких лекарственных форм на основе глицеролатов кремния» демонстрирует возможные варианты применения биологически активных глицеролатов кремния при создании готовых лекарственных форм для различных отраслей медицины и ветеринарии. Показано, что глицеролаты кремния в качестве основы мягких и жидких лекарственных форм химически совместимы с рядом активных фармацевтических субстанций и позволяют обеспечить достаточную стабильность получаемых препаратов. Раздел 5.1. «Характеристика активных фармацевтических субстанций и биологически активных веществ, использованных при разработке фармацевтических композиций» в большей степени соответствует назначению раздела «материалы (объекты) и методы исследования. Раздел 5.2. «Приготовление мягких и жидких лекарственных форм на основе глицеролатов кремния» представлен примерами составов фармацевтических композиций, полученных с использованием водорастворимого кремнийорганического производного глицерина. Описание технологии приведено лишь у композиция для лечения пародонтита и ректальных суппозиториях. При этом технология мази для лечения пародонтита описывается как простое («тщательное») смешивание компонентов, существенно отличающихся как по количеству, так и по физико-химическим свойствам. Обоснования такому подходу автором не приводится.

В разделе 5.3, посвященном исследованию фармацевтической совместимости компонентов разрабатываемых фармацевтических композиций. Для решения поставленной задачи автором используется ГОСТ № 291883-91, регламентирующий метод определения стабильности эмульсии. Данный метод позволяет дать лишь косвенную оценку возможного взаимодействия компонентов. Автором справедливо отмечается, что совместимыми могут быть и нестабильные составы, но, в тоже время, в контексте излагаемого материала им по существу отождествляются понятия стабильность и фармацевтическая несовместимость.

Глава завершается выводом, который не в полной мере вытекает из представленного материала: «разработанные композиции показали высокую эффективность при апробации в различных областях медицинской и ветеринарной практики». Кроме состава композиций и ссылок на результаты доклинических исследований ранозаживляющий, регенерирующий, противовоспалительной, перкутанной (транс-мукозальной) активности другой подтверждающей информации об апробации приведено не было.

В «Заключении» сформулированы основные результаты проведённого исследования. Результаты свидетельствуют о выполнении всех задач, которые были поставлены в рамках общей цели диссертации.

Список литературы составлен в соответствии с требованиями ГОСТа, имеет место повторное цитирование одного источника (№№ 99 и 114).

Оформление диссертации, в целом, соответствует действующим стандартам ГОСТ 7.32-2017. Имею место отдельные технические погрешности: подпись к рисунку 1.3 приведена на другой странице, в таблице 3.1 не указаны единицы измерения приведенных показателей, одна технологическая схема разделена на две вместо регламентированного приема изображения графического материала (одной иллюстрации), который не уместится на одной странице. В тексте также встречаются терминологические, стилистические погрешности и некорректные формулировки: «учёт отогнанного этилового спирта вели количественно (с.63), «для снижения зависимости от эмпирических данных (с. 64), «мягкие и жидкие формы лекарств в основном состоят из основы и лекарственных препаратов» (с.49); используются торговые названия лекарственных средств (Но-Шпа, коррнам) наряду с международными непатентованными.

### **Значимость полученных результатов для науки и практики**

В ходе проведенных исследований отработан 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. В результате выполненной работы установлены оптимальные технологические параметры опытно-промышленного производства субстанции глицеролатов кремния состава  $\text{Si}(\text{O}_3\text{C}_3\text{H}_7)_4 \cdot 6\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ .

Предложен общий алгоритм моделирования и оптимизации процессов синтеза глицеролатов кремния, показана возможность их использования в качестве основообразующих веществ при получения ряда лекарственных препаратов в мягких лекарственных формах.

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

Подготовлен 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  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_2 \cdot \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ . Разработан опытно-промышленный регламент на производство субстанции препарата «Силативит» (ОПР-04739512-01-13).

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов**

Считаем целесообразным рекомендовать продолжить исследованию по масштабированию технологического процесса производства субстанции, и подготовке материалов для формирования регистрационного досье на лекарственное средство, а также более широкой апробации глицеролата кремния в качестве вспомогательного вещества.

Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании целесообразно использовать в учебном процессе фармацевтических и медицинских высших учебных заведений, технических университетов, в которых читаются курсы фармацевтической технологии и промышленной фармации.

**К вопросам** возникшим при анализе диссертации считаем необходимым отнести следующие:

1. В отличие от алкоголиза тетраэтоксисилана, при алкоголизе диметилдиэтоксисилана глицерином образующийся этиловый спирт будет удаляться в виде азеотропа с исходным диметилдиэтоксисиланом, учитывалось ли это при проведении синтеза? И как это может повлиять на технологическую схему и методы контроля?



2. Проводили ли контроль качества глицеролатов кремния на содержание остаточных этокси-групп и какие могут быть примеси, указанные в спецификации на диметилглицеролаты кремния (не более 0,2%)?

3. Почему в работе приведена спецификация для диметилглицеролатов кремния, а технологическая схема – для тетраглицеролата кремния?

Сделанные замечания, не снижают научную и практическую значимость проведенных исследований, означенные вопросы носят дискуссионный характер и не влияют на общую положительную оценку рассматриваемой диссертационной работы.

### **Заключение**

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 учёной степени кандидата фармацевтических наук, является самостоятельным законченным, научно-квалификационным исследованием по актуальной теме и в которой успешно решены научно-практическая задача по разработке технологии получения активных фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ на глицеролатов кремния. Результаты диссертации имеют существенное значение для развития фармацевтической науки и практики.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов 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, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Автор – Бойко Антон Александрович – заслуживает присуждения учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств.

Отзыв на диссертационную работу, Бойко Антона Александровича на тему: «Разработка технологии производства субстанций глицеролатов кремния и их применение в жидких и мягких лекарственных формах», представленную на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, обсуждён на совместном заседании кафедр фармацевтической технологии и биотехнологии,

фармацевтического анализа федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 5 от 30 августа 2019 г.).

Заведующий кафедрой фармацевтической технологии и биотехнологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России) доктор фармацевтических наук (14.00.25 – фармакология, клиническая фармакология, 15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела), доцент

Чучалин Владимир Сергеевич

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2,  
Телефон (3822) 53 04 23; e-mail: [office@ssmu.ru](mailto:office@ssmu.ru); <http://www.ssmu.ru>

« 02 » 09 2019 г.

