

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по стратегическому
развитию, науке и инновациям
НИУ «БелГУ» кандидат
сельскохозяйственных наук, доцент

Скрипникова Елена Владимировна
1 сентября 2025 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы

Турманидзе Георгия Нодаровича «Разработка технологии получения
гесперицина и диосмина», представленной на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук по научной специальности

3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств в
диссертационный совет 21.2.063.01, созданный на базе федерального
государственного бюджетного образовательного учреждения высшего
образования «Санкт-Петербургский государственный химико-
фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской
Федерации

Актуальность темы выполненной работы

Варикозная болезнь нижних конечностей (ВБНК) в современном мире
является одной из самых распространённых патологий. Каждый пятый
взрослый человек планеты, по данным Всемирной организации
здравоохранения, страдает данным заболеванием. Ежегодный прирост новых
случаев ВБНК в индустриально развитых странах составляет 2–2,6 %. Почти
38 миллионам жителей России вне зависимости от региона поставлен диагноз
хронической венозной недостаточности (ХВН) нижних конечностей,
причиной которой чаще всего является ВБНК. (М. П. Потапов, И. В. Иванова,
2022). Согласно данным Минздрава, в России ВБНК страдают около 40%
взрослого населения в возрасте 18–50 лет; до 60% женщин старше 35 лет;

около 30% мужчин старше 40 лет; более 70% пациентов не обращаются к врачу на ранней стадии. Лечение и профилактика ВБНК по-прежнему является одной из актуальных задач современной фармакотерапии. Применение препаратов растительного происхождения занимает главенствующую роль в медикаментозной терапии ВБНК. Биофлавоноиды (гамма-бензопироны) наиболее изученные и широко применяемые активные вещества растительного происхождения: гесперидин, диосмин, кверцетин, метилхалькон. Диосмин и гесперидин – наиболее популярные флавоноиды подтвердившие в многочисленных исследованиях *in vitro*, а также в клинической практике широкий спектр биологических возможностей. Известны их антиоксидантные, противовоспалительные, антигипергликемические, противораковые, антибактериальные, противоязвенные и другие свойства (Петриков А.С. 2023). В этой связи актуальным и современным является не только разработка технологий и оптимизация технологических процессов выделения БАВ, но и изучение возможностей дальнейшего развития фитотехнологических процессов экстракции с применением оригинальных конструкций аппаратного оснащения для их интенсификации. Не менее важным и актуальным для реального сектора экономики является и снижение затрат на утилизацию отработанного сырья (кожура апельсина) при получении сока, как системы переработки. Именно этим вопросам и посвящена диссертационная работа Турманидзе Георгия Нодаровича.

Научная новизна исследования

Научная новизна, несомненно, присутствует и заключается, прежде всего в следующем:

- впервые разработаны режимы измельчения и промышленной сушки кожуры апельсина;
- впервые разработана оригинальная конструкция импеллера мешалки, создан его экспериментальный образец с применением технологии 3-Д моделирования и экспериментально доказано увеличение выхода действующих веществ из растительного сырья;

– впервые разработаны режимы экстрагирования кожуры апельсина с использованием модифицированного аппарата типа «Сокслет» с обогреваемой змеевиковой рубашкой для повышения выхода гесперидина из кожуры апельсина;

– впервые разработаны оригинальные технологии очистки гесперидина и диосмина.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация 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.

Теоретическая и практическая значимость работы

Основным достижением исследования Турманидзе Г.Н. с точки зрения практической значимости является разработка конструкции перемешивающего устройства, позволяющего улучшить эффективность процесса экстрагирования на 11,4 %. При этом использовалось математическое моделирование, методом конечных элементов, что значительно сокращает затраты на научно-исследовательскую часть, а значит и на разработку в целом. Получен экспериментальный металлический образец импеллера мешалки на 3D принтере, с чередованием наклонных лопастей в 45 градусов с загибом, что обеспечило более эффективное перемешивание. Разработан проект оригинальной установки типа «Сокслет», конструкция которой способствует интенсификации выхода гесперидина из растительного

сырья. Кроме того, разработанная технология позволит перерабатывать кожуру апельсина после получения сока, что делает этот технологический процесс безотходным.

Исследованы особенности и установлены закономерности промышленной сушки кожуры апельсина. Установлено, что температура сушки должна быть не более 50-55°C, время сушки – не менее 16 часов.

На основе термодинамических моделей определена теоретическая растворимость гесперидина в органических растворителях, необходимая для оптимизации процесса экстрагирования. На основе теоретических знаний по растворимости гесперидина и экспериментальных данных установлено, что гесперидин обладает наибольшей растворимостью при начальных условиях в пиридине, ДМСО и ДМФА. В ряду спиртов при повышении количества атомов углерода растворимость снижается.

Исследованы особенности экстрагирования кожуры апельсина различными экстрагентами. Установлено, что наилучшим экстрагентом, позволяющим извлечь гесперидин с минимальным выходом балластных веществ, являются метиловый и этиловый спирты в концентрации 95%.

Разработана технология выделения и очистки гесперидина с чистотой не менее 90%. Предложены основные показатели качества полученной субстанции. Разработана технология получения диосмина из гесперидина с подбором соотношения исходных реагентов. Предложена технологическая схема получения и очистки субстанции диосмина из кожуры апельсина.

Технологическое решение, включающее использование оригинальных конструкций оборудования и технологии, направленное на получение очищенной субстанции гесперидина из кожуры апельсина, было успешно апробировано на производственной площадке ЗАО «ВИФИТЕХ» (акт внедрения от 02.07.2024 г.).

Результаты диссертационного исследования, включающие конструкцию модернизированного оборудования – установку типа «Сокслет» с обогреваемой камерой и технологию экстрагирования на нем, внедрены в учебный процесс на факультете промышленной технологии лекарств ФГБОУ

ВО СПХФУ Минздрава России по учебной дисциплине «Массообменные процессы и аппараты химической технологии» в рамках программы высшего образования – 18.03.01 Химическая технология по профилям «Производство фармацевтических препаратов», «Химическая технология лекарственных веществ» очной формы обучения (акт внедрения от 15.04.2025 г.).

Личный вклад автора

Автор лично участвовал в планировании и реализации экспериментов, обработке и интерпретации полученных результатов, подготовке публикаций по результатам выполненной работы. Личный вклад автора оценивается не менее 85 %.

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

Обоснованность и достоверность результатов диссертационной работы подтверждается тем, что в ней использованы современные методы исследования, аппаратное и приборное оснащение.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, среди которых 3 статьи в изданиях, включенных в международную базу Scopus.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертация Турманидзе Г.Н. состоит из перечня сокращений, введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав экспериментальных исследований, выводов, списка сокращений, списка литературы и приложений. Список литературы включает 79 источников, в том числе 61 на иностранных языках, более 70% представлены библиографическими ссылками за последние 10 лет, что подтверждает интерес научного сообщества к рассматриваемой проблеме, а также современность и актуальность проведенных исследований.

Во введении обозначены актуальность и степень изученности темы, цели и задачи исследования, положения, выносимые на защиту.

Глава 1. Обзор литературы

Глава изложена на 18 страницах и включает разделы, отражающие основные направления экспериментальных исследований диссертации. Особенно тщательно с точки зрения анализа, сформирован раздел 1.4. Экстрагирование гесперидина из кожуры цитрусовых. Автор приводит характеристику методов получения гесперидина из высушенной кожуры цитрусовых плодов с применением различных экстрагентов: щелочей, ацетона, спиртов метилового и этилового, на основании чего обосновывает выбор экстрагента и метода экстракции, что крайне важно для практической реализации технологии.

Глава 2. Материалы и методы исследования

Глава достаточно объемная и изложена на 15 страницах и включает объекты и материалы исследования; аппаратуру и методы проведения исследований, среди которых можно выделить хроматографические, физико-химические, технологические методы. Разнообразие и уровень аналитических исследований свидетельствует достаточной профессиональной квалификации автора диссертационной работы Турманидзе Г.Н.

Глава 3. Подготовка сырья к экстрагированию и его стандартизация

В главе приводятся экспериментальные данные по изучению процесса сушки в сушилке конвективного типа. Экспериментальные данные легли в основу масштабирования процесса сушки и оценки энергозатрат методом построения модели сушки в программе Aspen Plus, позволяющей имитировать интегрированные процессы, понимать баланс материалов и энергии являясь симулятором, позволяющим моделировать процессы сушки твёрдых веществ. Такой подход можно рассматривать как метод масштабирования технологического процесса сушки для твердого сырья, в первую очередь лекарственного.

Глава 4. Разработка технологии экстрагирования и очистки гесперидина

Глава достаточно объемная, изложена на 31 странице и посвящена разработке технологии экстрагирования гесперидина и его очистке. Основываясь на недостаточном количестве данных о растворимости гесперидина и их разрозненности Турманидзе Г.Н. обосновывает выбор экстрагента для извлечения целевого продукта. Для этого он использует прогностический подход на основе модели Nonrandom, Two-Liquid Segment Activity Coefficient (NRTL-SAC). В результате эксперимента установлено, что наиболее подходящим экстрагентом является этиловый спирт с концентрацией 96 % (об.).

Учитывая тот факт, что экстракция представляет собой массообменный процесс, интенсивность которого в том числе зависит и от площади соприкосновения фаз, автор пошел по пути интенсификации процесса на основе именно этой характеристики. Для этого Турманидзе Г.Н. предложена оригинальная конструкция импеллера мешалки, заключающаяся в изменении угла наклона лопастей мешалки. Максимальная скорость потока достигает при угле 45 градусов, наиболее сильное «закручивание» потока отмечено при углах наклона от 45 градусов до 30 градусов, однако, наибольшее абсолютное давление наблюдается при угле наклона лопастей 45 градусов. Экспериментальный образец перемешивающего устройства получен при помощи технологии 3D и представляет собой импеллер с чередующимися наклонными лопастями и лопастями с загибом. Наличие лопаток разной формы приводит к циркуляции сырья в нескольких направлениях одновременно: тангенциально по окружности аппарата и радиально в верхнем и нижнем направлении. Такой подход может быть применен к различным экстракционным процессам при получении вытяжек из ЛРС, при интенсификации процесса мацерации.

Глава 5. Разработка технологии экстрагирования и очистки диосмина

Глава структурирована, как предыдущая, получение диосмина осуществляли по известной методике, его взаимодействия с йодом, т.е. методом галогенизирования (ЕА201791280А1, 2022г). Практическую ценность представляют прогностические подходы автора к установлению растворимости диосмина в различных растворителях и их смесях, такой подход может быть использован для других объектов, как растительного, так и синтетического происхождения. К сожалению, не описана технологическая схема получения диосмина на основе гесперидина, что собственно и являлось конечной целью исследования.

В завершении диссертационной работы представлено заключение, обобщающее основные результаты исследования, приведен список литературы, приложения.

Автореферат отражает основное содержание диссертации.

Рекомендации по использованию результатов диссертации для науки и практики

Рассмотреть вопрос о патентовании оригинальной конструкции импеллера мешалки и изучение возможности его использования для обработки различного ЛРС в фитотехнологии. Использование цифровых платформ, представленных в исследовании, позволяет прогнозировать получаемые характеристики, что несомненно снижает материальные затраты на НИР при разработке и внедрении фитотехнологий.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении работы

Наряду с, несомненно, положительной оценкой работы имеются замечания и вопросы:

К сожалению, в главах отсутствуют выводы, хоть наличие выводов после каждой главы в кандидатской диссертации не является обязательным, согласно ГОСТ Р 7.0.11-2011, но их наличие позволяет конкретизировать проведенный эксперимент и полученные данные. Кроме того, имеются вопросы и замечания:

1. Как проводили измельчение кожуры апельсина на стр. 48 половины кожуры плода разрезались на куски размером от 1 до 2 см., а в табл. 3.1. стр. 49 размер фракции 0,5 мм (№1)?

2. Какой измельчитель использовался для измельчения кожуры апельсина, почему он отсутствует в разделе оборудование?

3. Чем режимы измельчения кожуры апельсина отличаются принципиально от режимов в специальном оборудовании для кожуры апельсина например – Comitrol Processor 3600SL, DiversaCut Sprint, Affinity Integra и J-9A?

4. В "ФС.2.4.0020. Фармакопейная статья. Гесперидин" слабо растворим в этаноле и метаноле (~ 1 мг / мл) очень мало растворим в метаноле. Установлено, что наилучшим экстрагентом, позволяющим извлечь гесперидин с минимальным выходом балластных веществ, являются метиловый и этиловый спирты в концентрации 95%. Как согласуются эти утверждения?

5. С.50 доля потемневших образцов в общей массе сырья и время сушки. Это визуальный отбор? Насколько он может быть информативен. Как должен потемнеть образец: весь или только с одной стороны или двух сторон?

6. Не корректное название таблицы 3.3. Техническому и элементному анализу для кожуры апельсина.

7. С. 56 – дина сушилki – 1 час

8. С. 105. Контролировался ли временной период превращения гесперидина в диосмин, сколько для этого требуется времени?

9. С.107. Табл. 5.2. и 5.3. Почему растворимость указывается в одном случае г/г, в другом г/л.

10. Отсутствует описание технологической схемы с указанием технологических параметров.

Указанные вопросы и замечания не носят принципиального характера, являются лишь уточняющими и не снижают ценности диссертации.

Заключение

Диссертационная работа Турманидзе Георгия Нодаровича «Разработка технологии получения гесперидина и диосмина», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств, представляет собой завершенное научно-квалификационное исследование, в котором поставлена и решена важная для фармацевтической науки и практики задача по разработке и интенсификации технологии извлечения гесперидина, получения на его основе диосмина для лечения варикозной болезни нижних конечностей. Разработанные автором конструкционные элементы оборудования: импеллер мешалки и модернизация аппарата Сосклет решают конкретную производственную задачу и позволяют увеличить производственные мощности предприятия по выпуску этих субстанций.

По актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований, теоретической и практической значимости, степени обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций и уровню апробации диссертационная работа Турманидзе Георгия Нодаровича «Разработка технологии получения гесперидина и диосмина» 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, Турманидзе Георгий Нодарович, заслуживает присуждения учёной степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании кафедры фармацевтической технологии института фармации, химии и биологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки России, протокол № 1 от 29 августа 2025 г.

Заведующий кафедрой фармацевтической технологии института фармации, химии и биологии НИУ «БелГУ», доктор фармацевтических наук (15.00.01 – Жиликова Елена Теодоровна. технология лекарств и организация фармацевтического дела), профессор

Личную подпись
удостоверяю
Специалист отдела
кадрового обеспечения
Управления
организационного и
и кадрового обеспечения «

Миллерова Е.М.
29.08.25



Доцент кафедры фармацевтической технологии института фармации, химии и биологии НИУ «БелГУ», кандидат фармацевтических наук (14.04.01 – Фадеева Дарья Александровна технология получения лекарств, 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия)

Личную подпись
удостоверяю
Специалист отдела
кадрового обеспечения
Управления
организационного и
и кадрового обеспечения «

Фадеева Д.А.
29.08.25



Доцент кафедры фармацевтической технологии института фармации, химии и биологии НИУ «БелГУ», кандидат фармацевтических наук (15.00.01 - Автина Наталья Валерьевна технология лекарств и организация фармацевтического дела), доцент

Личную подпись
удостоверяю
Специалист отдела
кадрового обеспечения
Управления
организационного и
и кадрового обеспечения «

Автина Н.В.
29.08.25



308015, Российская Федерация,
Белгородская область, г. Белгород, ул.
Победы, д. 85
Электронная почта: info@www.bsuedu.ru
Тел. (4722)301211